

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/037811 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 401/14**

88400 Biberach (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Frei-herr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011763

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. Oktober 2003 (23.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 50 082.7 25. Oktober 2002 (25.10.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM** [DE/DE]; Pharma GmbH & Co. KG, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

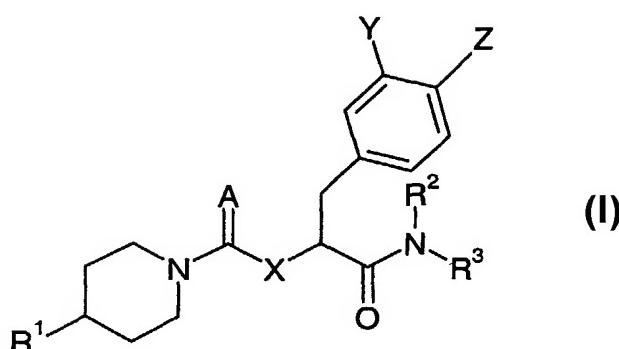
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SELECTED CGRP ANTAGONISTS, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: AUSGEWÄHLTE CGRP-ANTAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



WO 2004/037811 A1

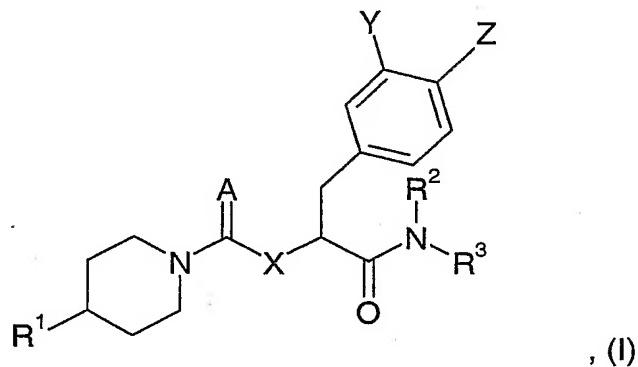
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(57) Abstract: The invention relates to CGRP antagonists of general formula (I), in which A, X, Y, Z and R¹ to R³ are as defined in claim 1, the tautomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures, salts, hydrates of the salts, in particular the physiologically-acceptable salts thereof with inorganic or organic acids, medicaments containing said compounds and the use and methods for production thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I), in der A, X, Y und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze,

**Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung als Arzneimittel**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeuten in einer ersten Ausführungsform

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Phenylsulfonylimino- oder Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend erwähnten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoff-

atomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R¹ einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiazaza- oder S,S-Dioxido-thiadiazaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methylpyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder N-Methylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-,

Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R² das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetyl-amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω -Hydroxy-C₂₋₇-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

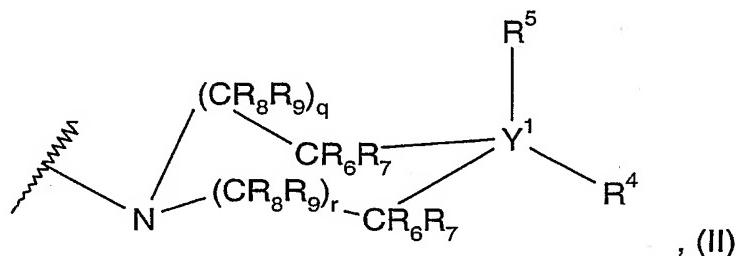
eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R³ das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe mit einer in R² vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R² vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino-C₂₋₇-alkyl-, Alkylamino-C₂₋₇-alkyl-, Dialkylamino-C₂₋₇-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylamino-carbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonyl-aminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl- oder Carboxyalkylgruppe,

oder auch, wenn Y¹ nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy-, Aminomethyl-, Alkylaminomethyl- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder

Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkyl-, ω -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω -(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- oder mehrfach durch eine C₁₋₇-Alkylgruppe, einfach durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder

umfassen und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alcoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alcoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Carboxy)-alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom,

einen C₁₋₄-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1*H*-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alcoxycarbonyl-, die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y^1 kein Stickstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R^4 zusammen mit R^5 und Y^1 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der voranstehend erwähnten Gruppe R^4 gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkyl- oder Dialkylaminogruppe oder auch, wenn Y¹ kein Stickstoffatom darstellt, das Fluoratom und

R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 3 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen substituiert sein kann,

alle vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zur verstehen sind, insbesondere

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyl-oxy carbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- α,α -dimethyl-benzyl-oxy carbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- α,α -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Iso-propoxycarbonyl-, *n*-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxy-carbonyl- oder *tert*.Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z, R² und R³ wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R¹ einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoff-atom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z, R² und R³ wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R¹ einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z, R² und R³ wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R¹ eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-,

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-ylgruppe bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z und R¹ wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

R² das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

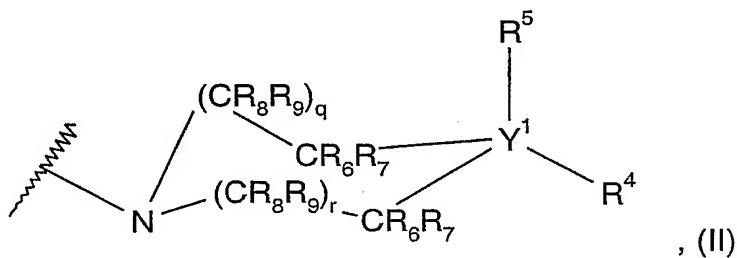
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich

oder verschieden sein können,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

wobei die C_{1-3} -Alkylgruppe mit einer in R^2 vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R^2 vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r , wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r , wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino oder Dialkylaminogruppe,

oder auch, wenn Y^1 nicht das Stickstoffatom darstellt, eine Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor-

oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Benzyl-, C₃₋₆-Cycloalkylalkyl-, C₁₋₄-Alkanoyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxy carbonyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R⁵ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₃-Alkylrest oder,

wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe und

R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor-

oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten.

Eine sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A, X, Y, Z und R¹ wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

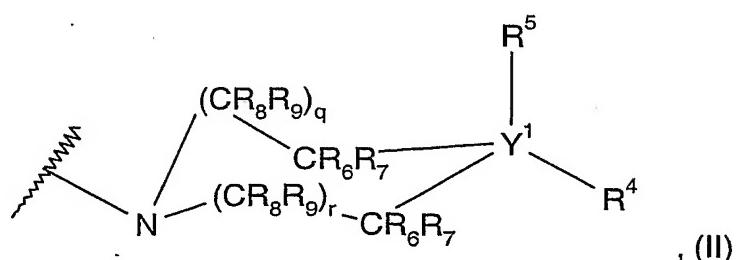
R² eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-gruppe oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r , wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r , wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethylpiperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten,

wobei bei allen voranstehend genannten Ausführungsformen jeweils denjenigen Verbindungen, in denen

(i) A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe und

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe darstellen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

eine herausragende Bedeutung zukommt und

denjenigen Verbindungen, in denen

(ii) A ein Sauerstoffatom oder eine Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe und

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Methyl- und Ethylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 6-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

eine besonders herausragende Bedeutung zukommt.

Eine siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R¹ einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

R² das Wasserstoffatom oder

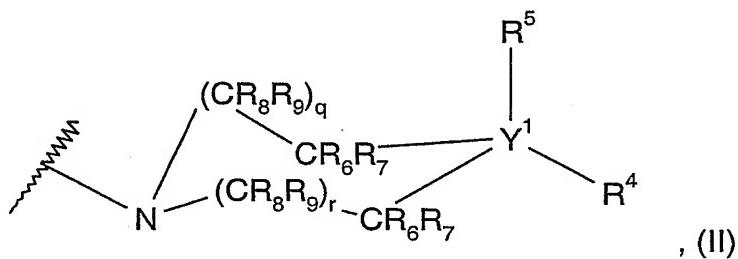
eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholiny-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe mit einer in R² vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R² vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

oder auch, wenn Y¹ nicht das Stickstoffatom darstellt, eine Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Benzyl-, C₃₋₆-Cycloalkylalkyl-, C₁₋₄-Alkanoyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R⁵ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₃-Alkylrest oder,

wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe und

R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen, bedeuten,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R¹ eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-ylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

R² eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

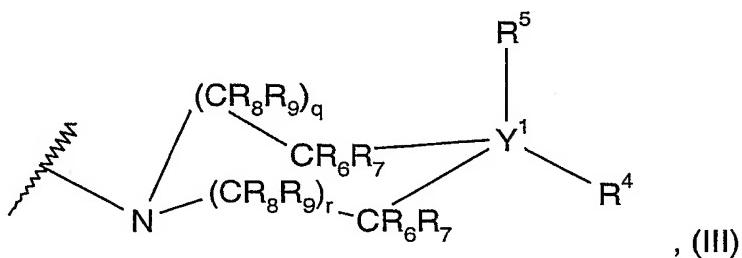
wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert

sein kann,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-gruppe oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r , wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r , wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-,

4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-,
4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-,
4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-
3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-
piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-
1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-
1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonyl-
methyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-
piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl-
oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder, wenn Y¹ ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies
Elektronenpaar,

R⁶ und R⁷ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R⁸ und R⁹ jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste
vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoff-
atome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend
erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor-
oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und
die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Eine neunte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen
der obigen allgemeinen Formel (I), in denen

A ein Sauerstoffatom oder eine Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe, in der jede

Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Methyl- und Ethylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 6-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R¹ eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-ylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

R² eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

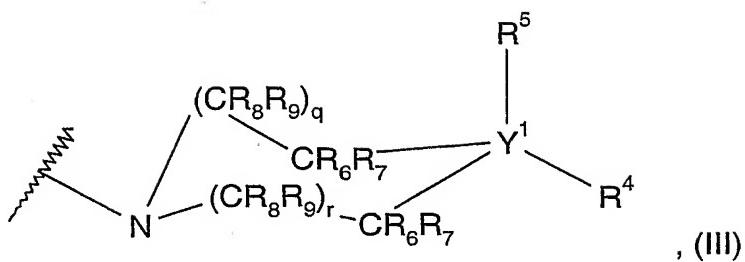
wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-gruppe oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der

allgemeinen Formel



in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Diméthylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-

piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

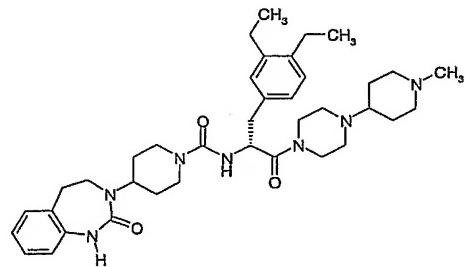
R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

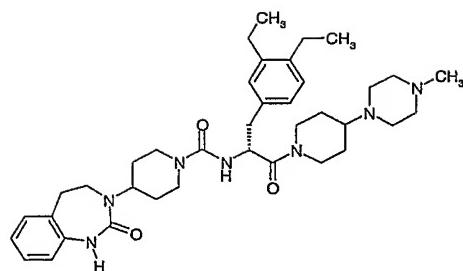
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) seien beispielsweise folgende genannt:

(1)



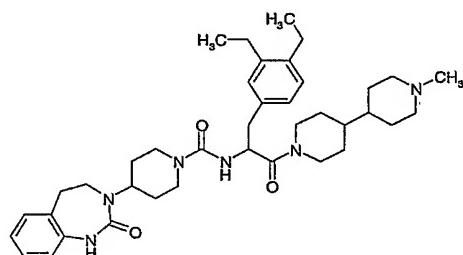
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-
 ethyl}-amid

(2)



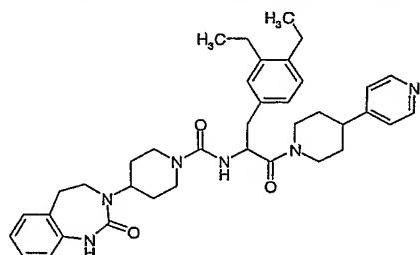
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(3)



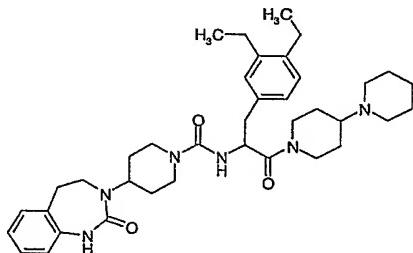
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(4)



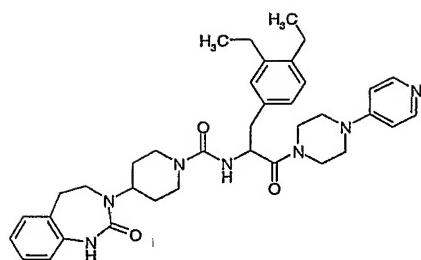
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid

(5)



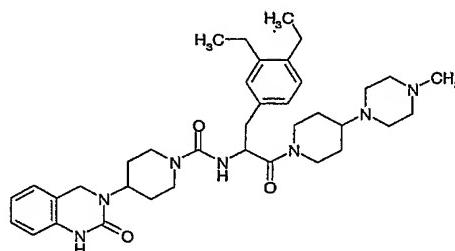
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(6)



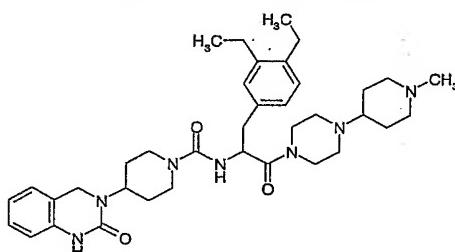
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid

(7)



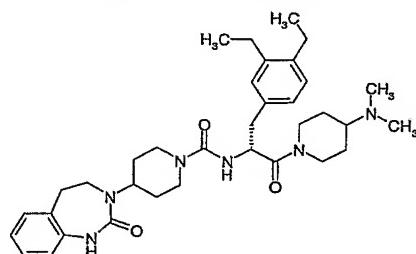
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

(8)



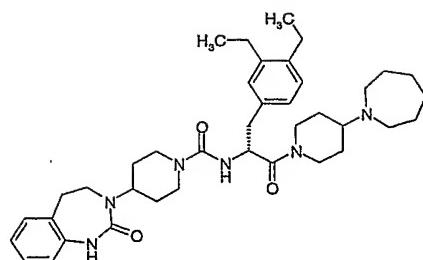
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

(9)



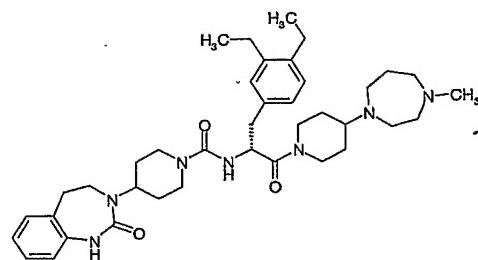
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(10)



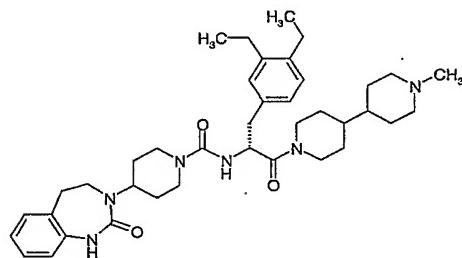
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-
ethyl]-amid

(11)



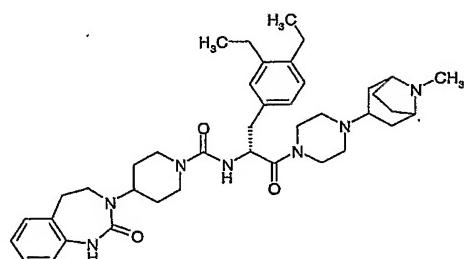
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(12)



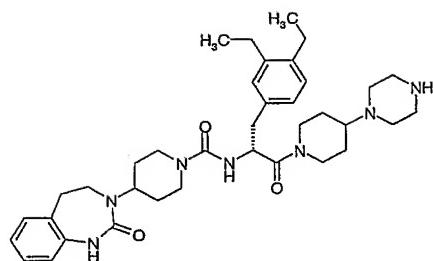
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-
amid

(13)



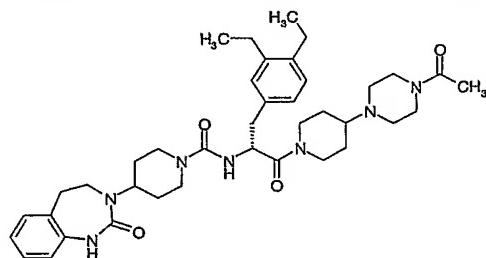
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(14)



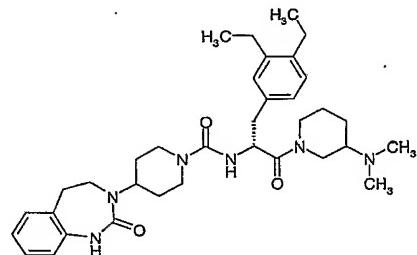
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid

(15)



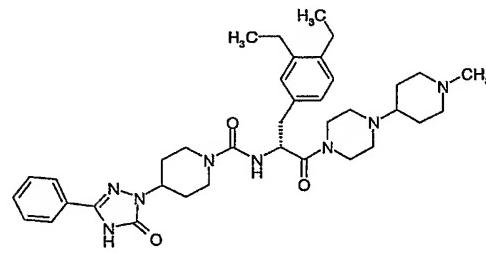
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-
ethyl]-amid

(16)



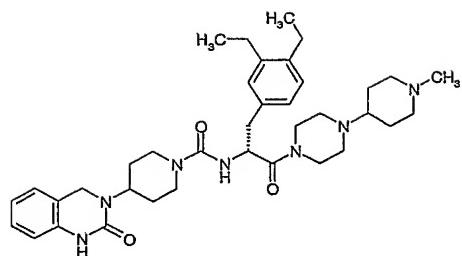
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-
amid

(17)



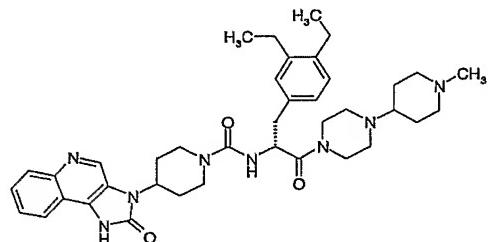
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-
ethyl]-amid

(18)



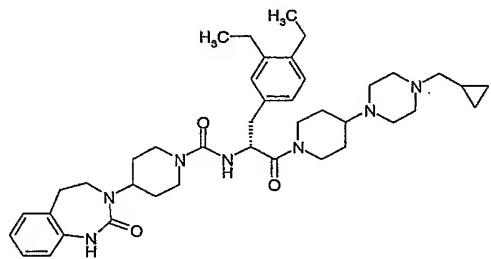
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(19)



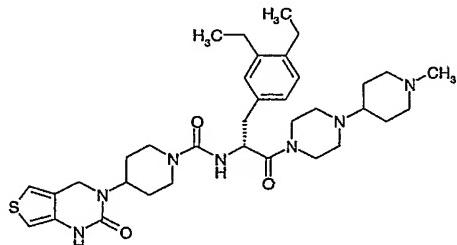
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(20)



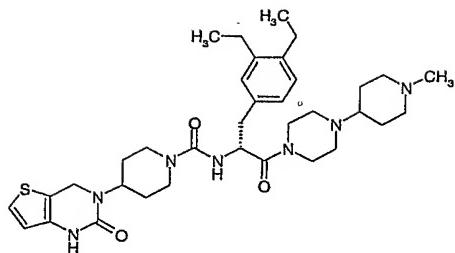
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(21)



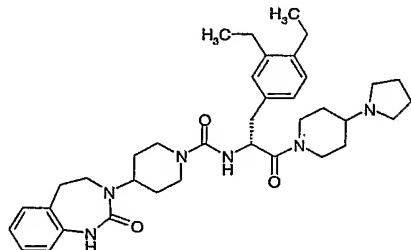
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(22)



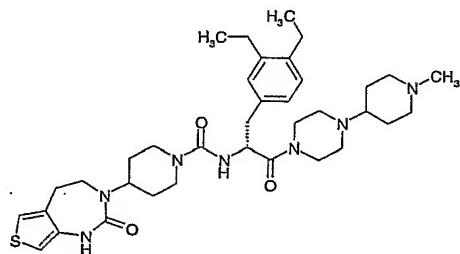
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-
ethyl}-amid

(23)



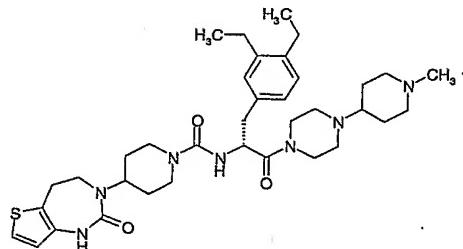
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid

(24)



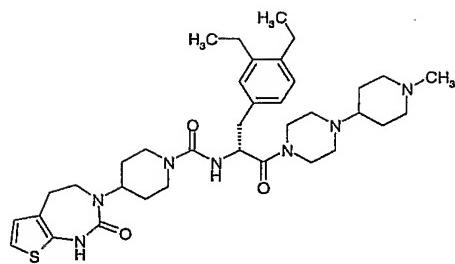
4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-
carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(25)



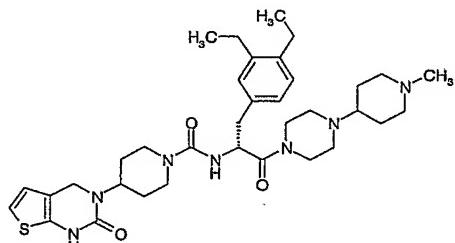
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-
carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(26)



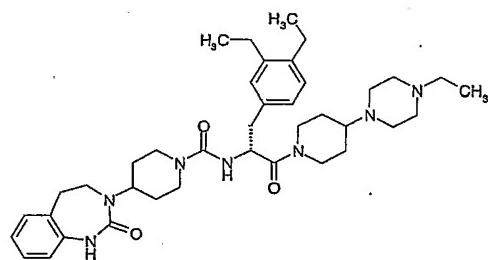
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid

(27)



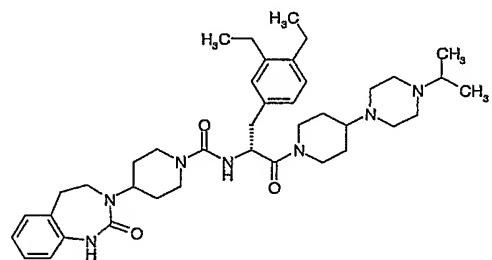
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid

(28)



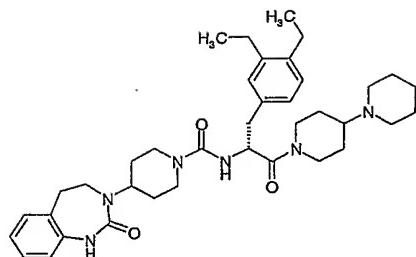
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid

(29)



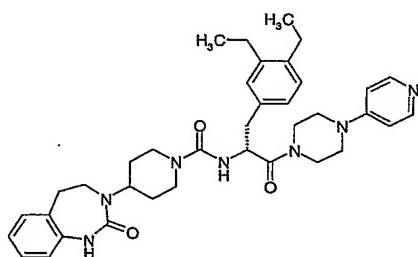
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid

(30)



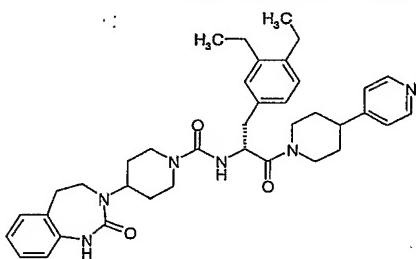
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-2-(3,4-diethylbenzyl)-1'-yl-1-(3,4-diethylbenzyl)-2-oxoethyl]-amid

(31)



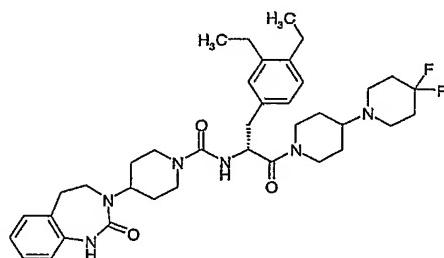
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-1-(3,4-diethylbenzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid

(32)



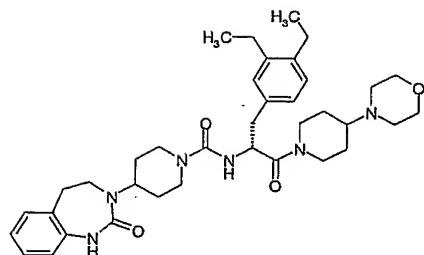
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-1-(3,4-diethylbenzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-
yl)-ethyl]-amid

(33)



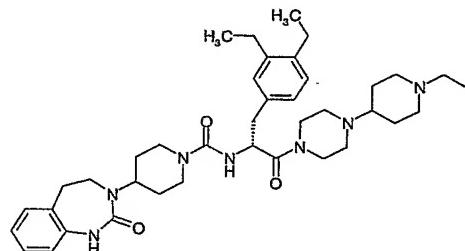
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-1-(3,4-diethylbenzyl)-2-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxoethyl]-
amid

(34)



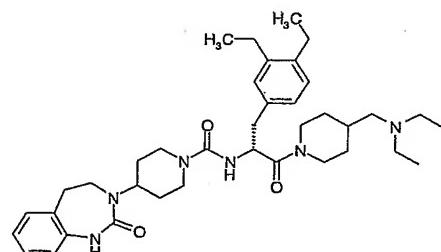
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-
amid

(35)



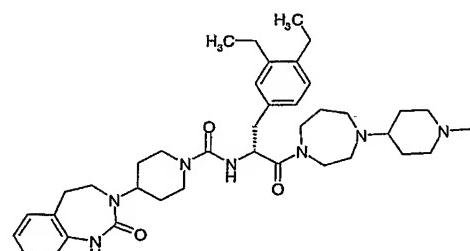
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-
ethyl]-amid

(36)



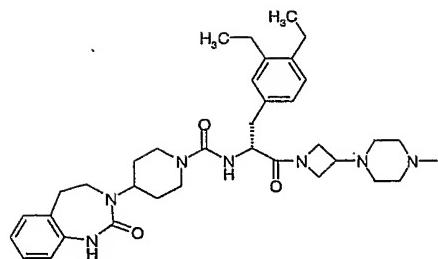
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(R)-2-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-
ethyl]-amid

(37)



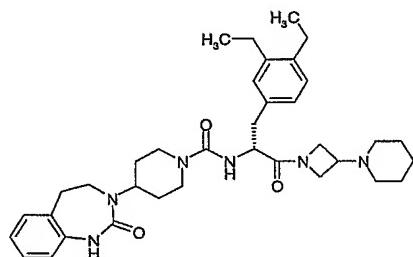
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-
oxo-ethyl]-amid

(38)



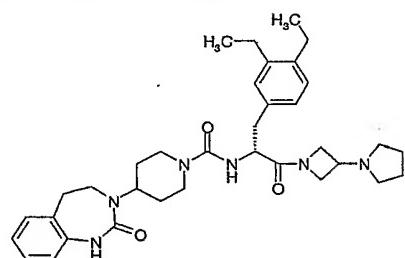
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(39)



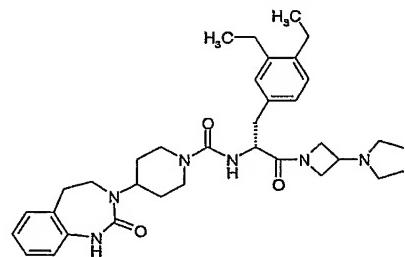
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid

(40)



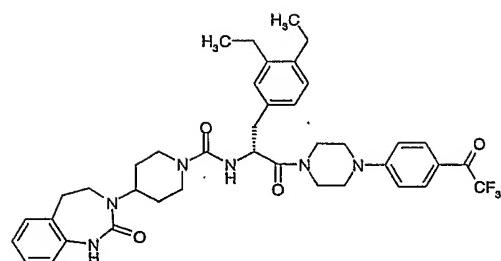
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid

(41)



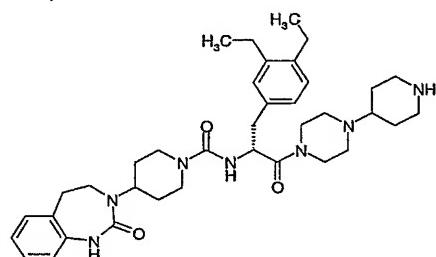
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [(*R*)-2-(3-diethylamino-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(42)



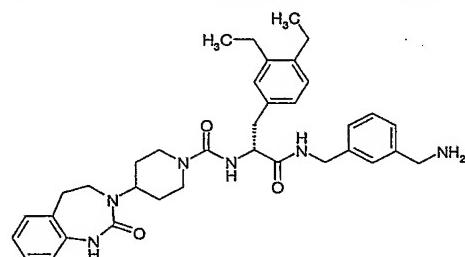
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 ((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-amid

(43)



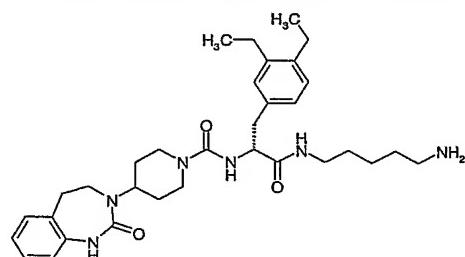
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid

(44)



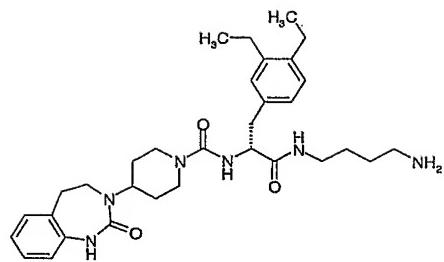
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [(*R*)-1-(3-aminomethyl-benzylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid

(45)



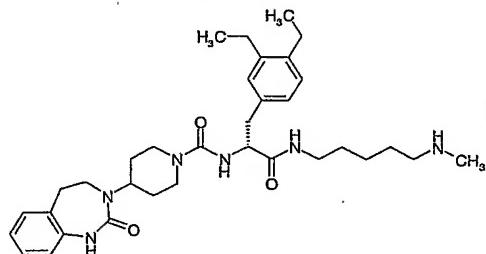
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [(*R*)-1-(5-amino-pentylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid

(46)



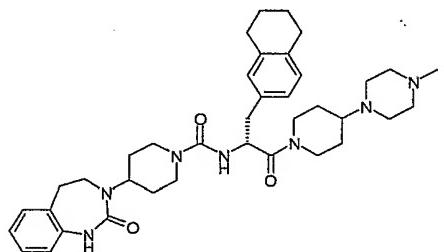
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-1-(4-amino-butylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid

(47)



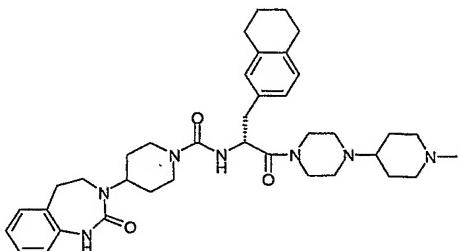
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-(5-methylamino-pentylcarbamoyl)-ethyl]-amid

(48)



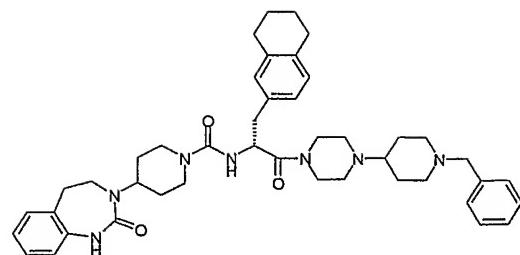
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(49)



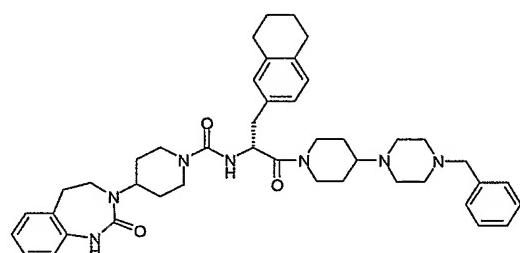
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(50)



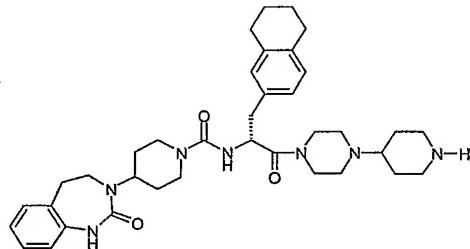
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(*R*)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(51)



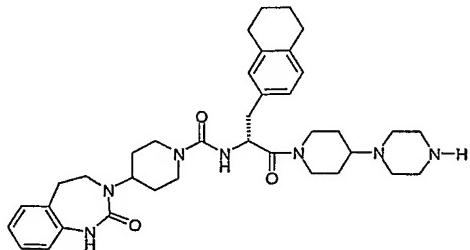
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(52)



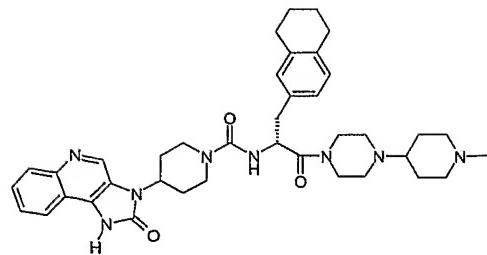
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(53)



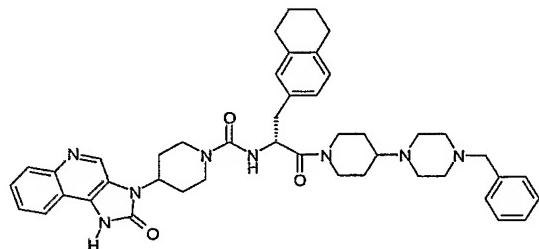
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(54)



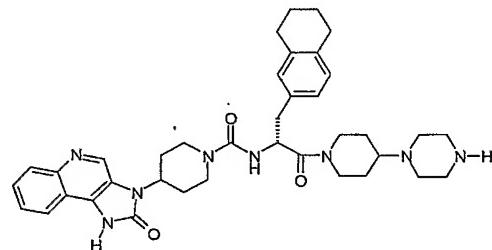
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(55)



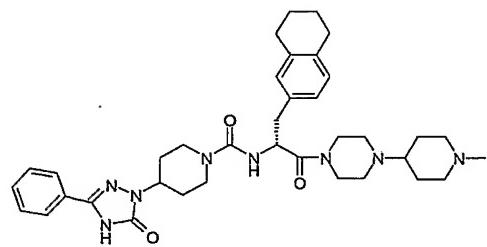
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(56)



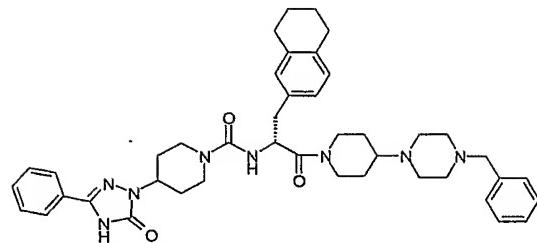
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(57)



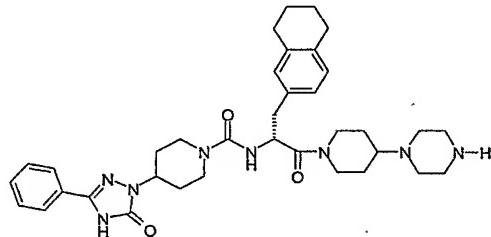
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(58)



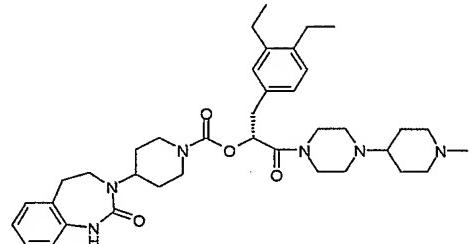
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(59)



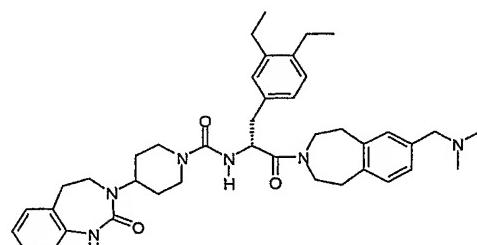
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-
2-ylmethyl)-ethyl]-amid

(60)



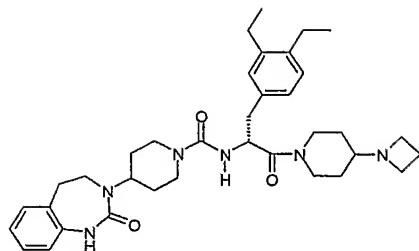
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-
ethyl ester

(61)



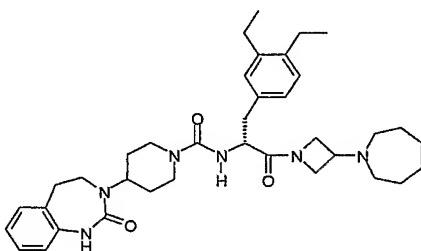
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-
benzazepin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(62)



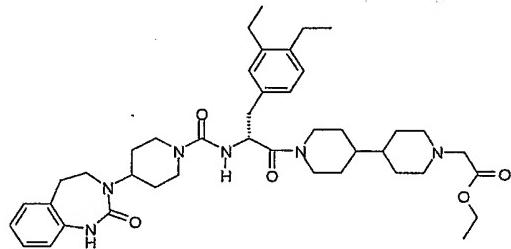
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(63)



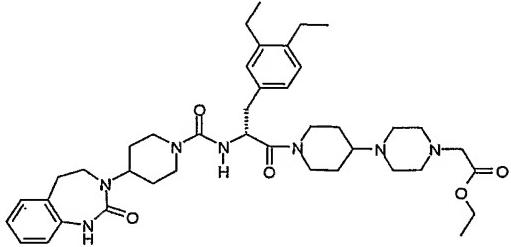
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[(R)-2-(3-azepan-1-yl-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(64)



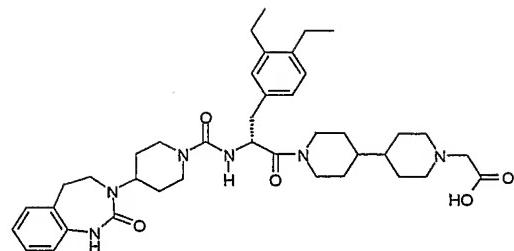
[1'-(R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl]-[4,4'bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester

(65)



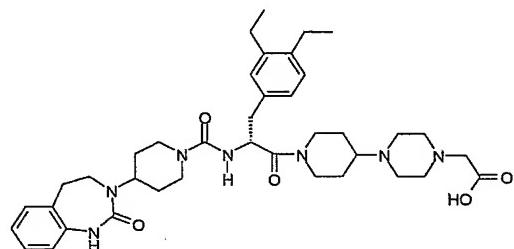
{4-[1-((R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester

(66)



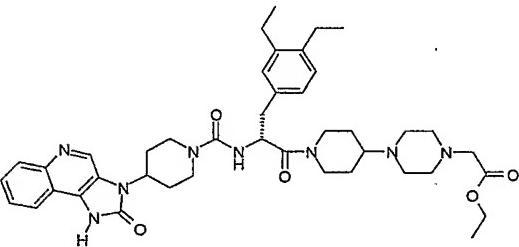
[1'-(*(R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure

(67)



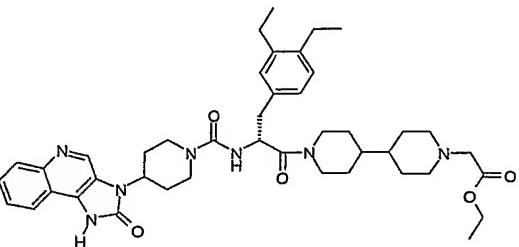
{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure

(68)



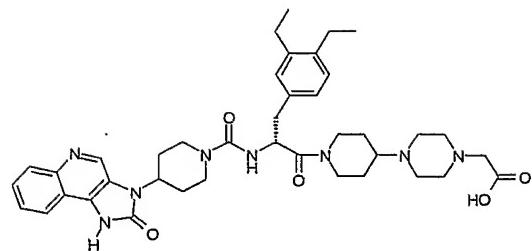
{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester

(69)



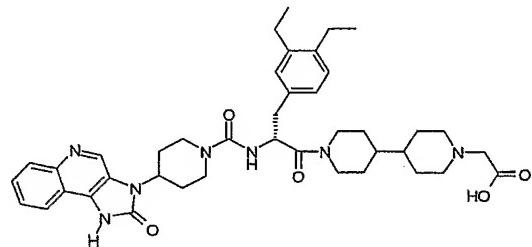
[1'-(*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester

(70)



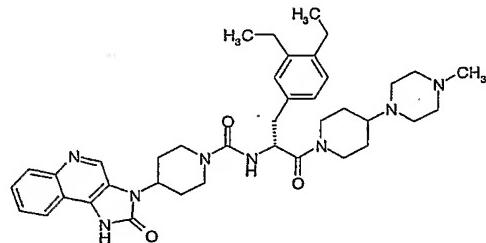
{4-[1-((R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure

(71)



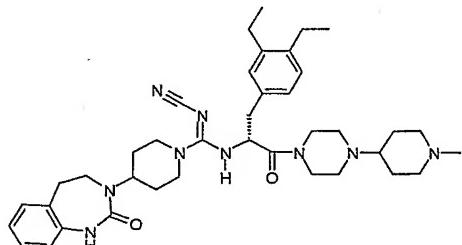
[1'-(*(R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure

(72)



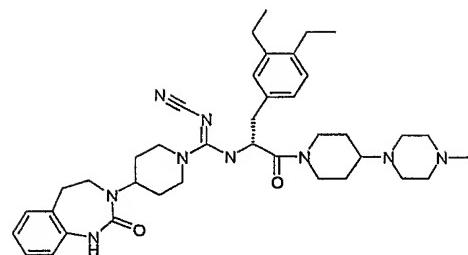
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(73)



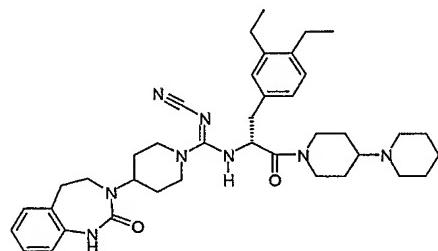
N-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(*Z*)-yilden]-cyanamid

(74)



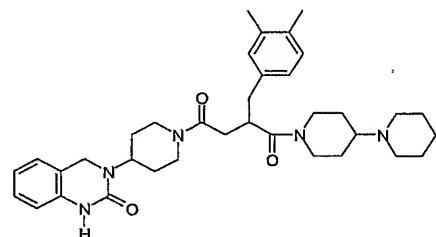
N-[1-{(R)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yilden]-cyanamid

(75)



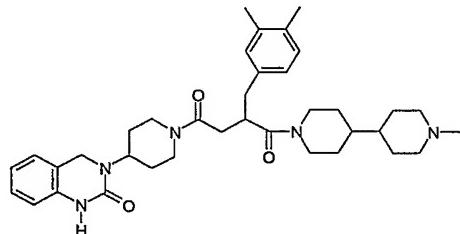
N-[1-{(R)-2-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yilden]-cyanamid

(76)



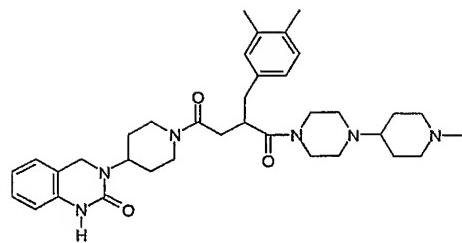
1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-dimethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(77)



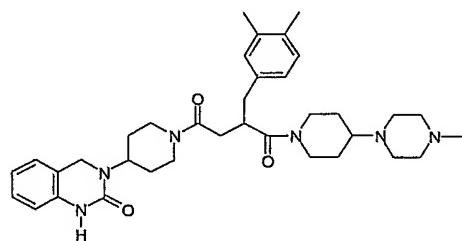
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(78)



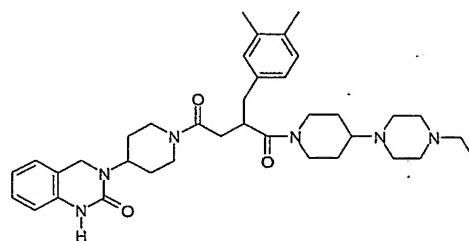
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(79)



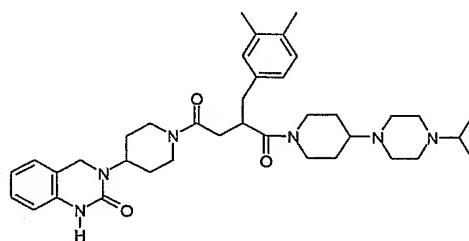
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(80)



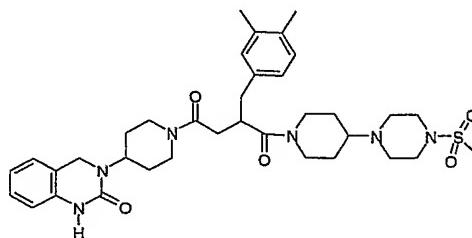
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(81)



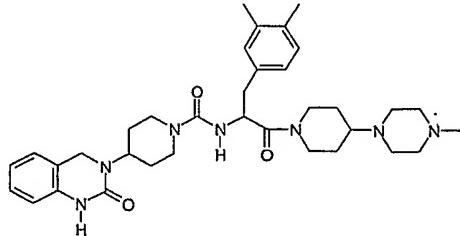
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(82)



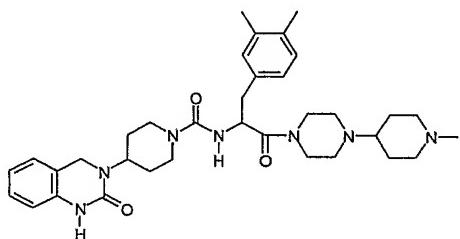
2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(83)



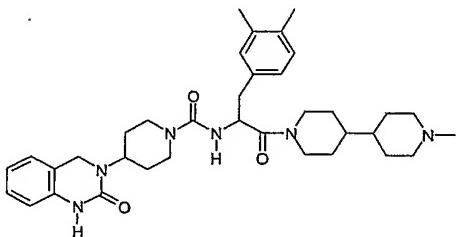
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(84)



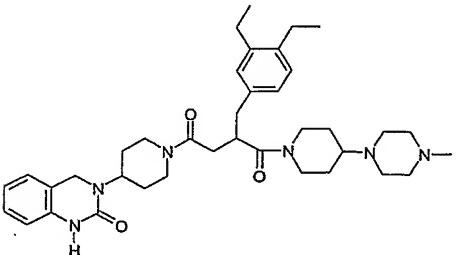
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(85)



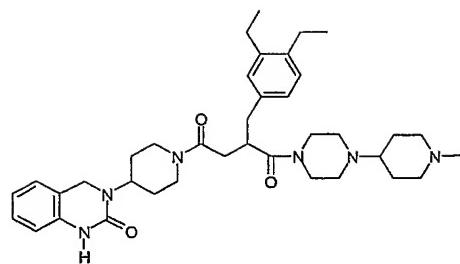
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(86)



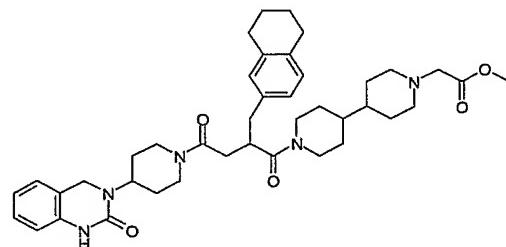
2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(87)



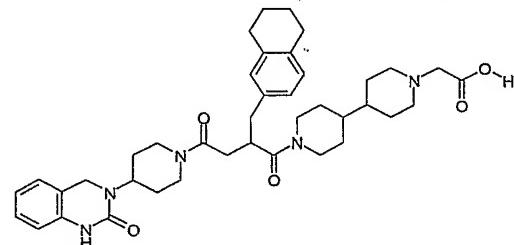
2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(88)



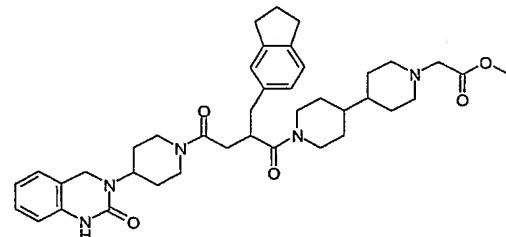
{1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäuremethylester

(89)



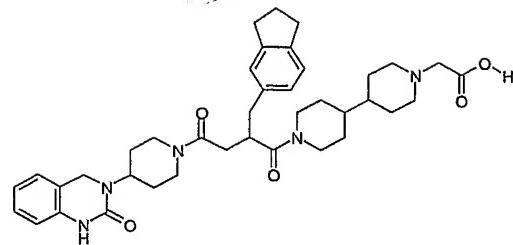
{1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäure

(90)



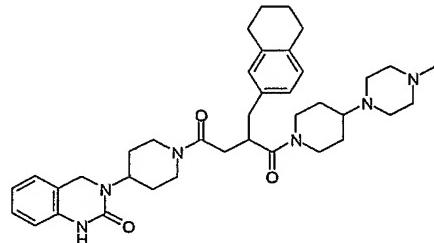
(1'-{2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

(91)



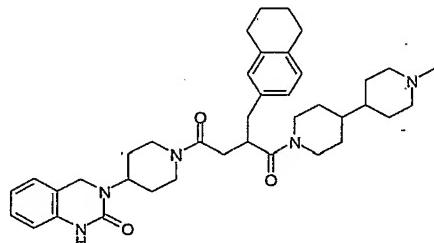
((1'-(2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure

(92)



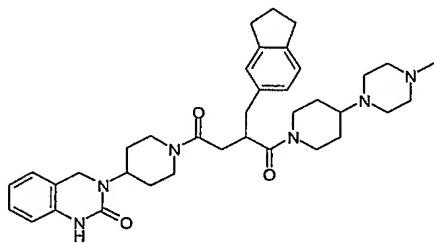
1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

(93)



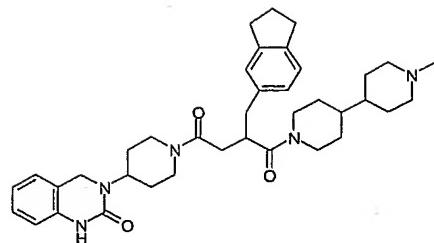
1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

(94)



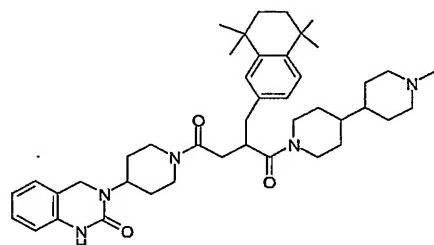
2-Indan-5-ylmethyl-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(95)



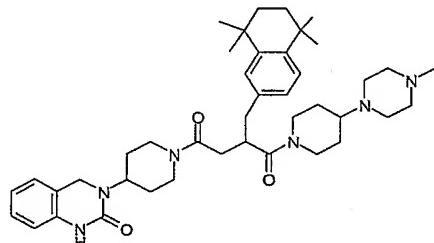
2-Indan-5-ylmethyl-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(96)



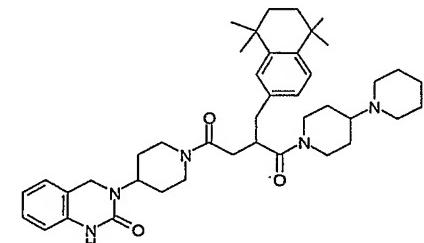
1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

(97)



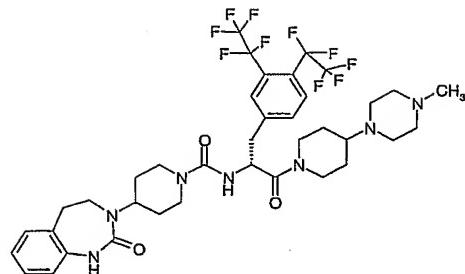
1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

(98)



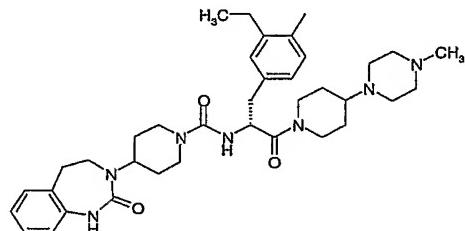
1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

(99)



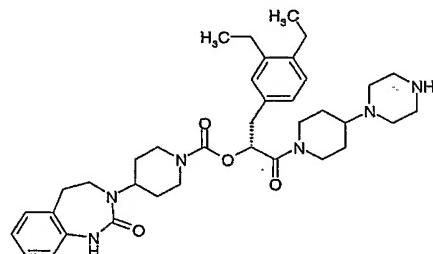
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {(*R*)-1-(3,4-bis-pentafluorethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(100)



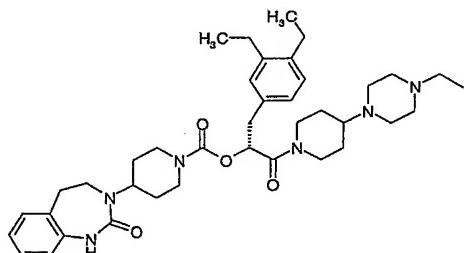
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {(*R*)-1-(3-ethyl-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(101)



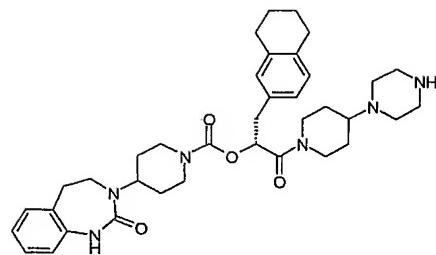
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 (*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester

(102)



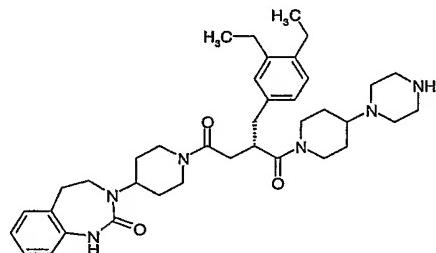
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 (*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

(103)



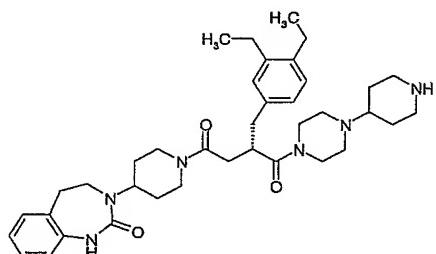
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
(R)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethylester

(104)



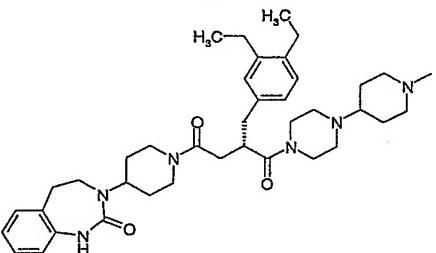
(S)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion

(105)



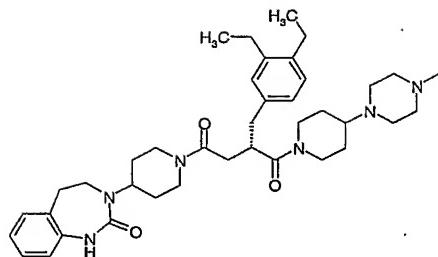
(S)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion

(106)



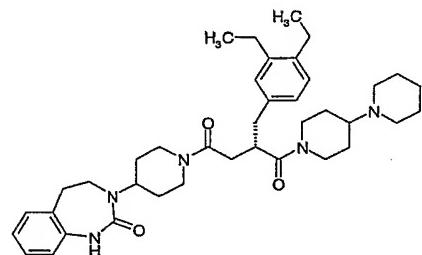
(S)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(107)



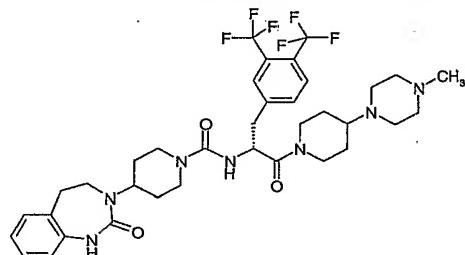
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(108)



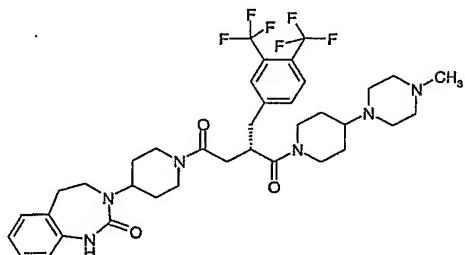
(*S*)-1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(109)



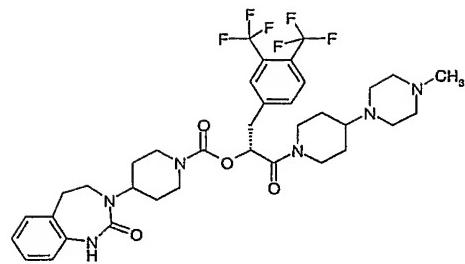
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(110)



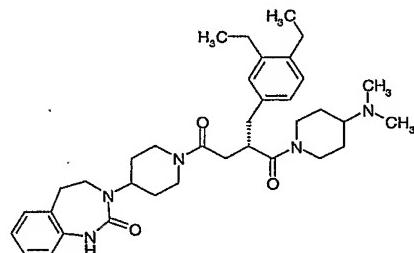
(*S*)-2-(3,4-Bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(111)



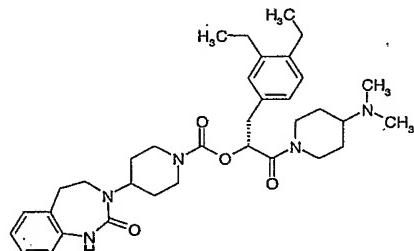
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

(112)



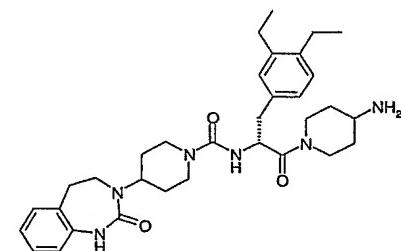
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(113)



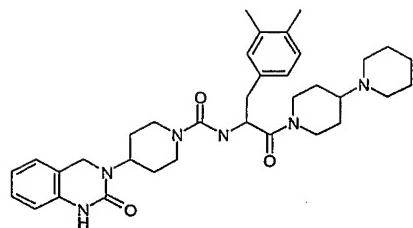
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester

(114)



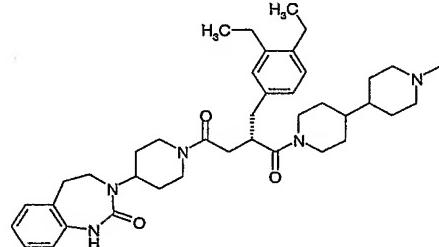
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(115)



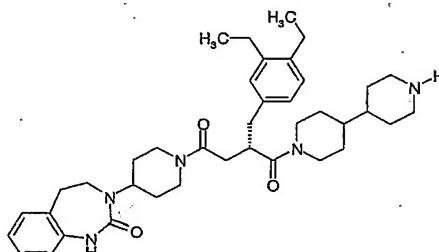
4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(116)



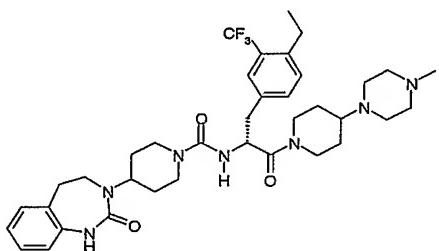
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(117)



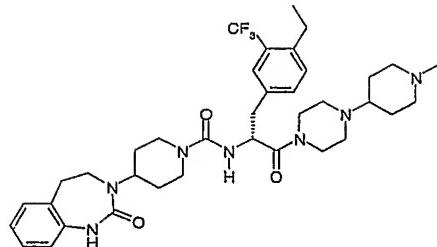
(*S*)-1-4,4'-Bipiperidinyl-1-yl-2-(3,4-diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

(118)



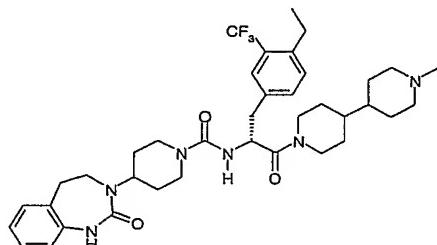
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(119)



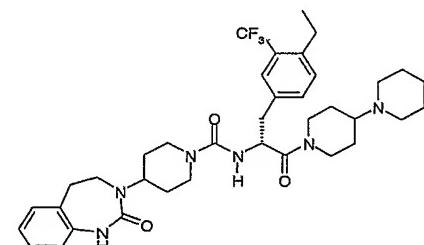
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
{(R)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(120)



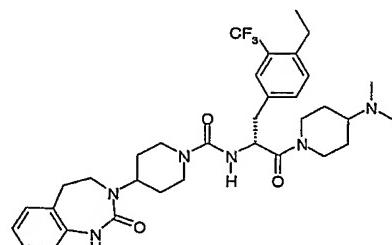
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(121)



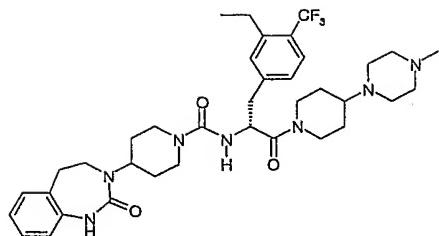
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(122)



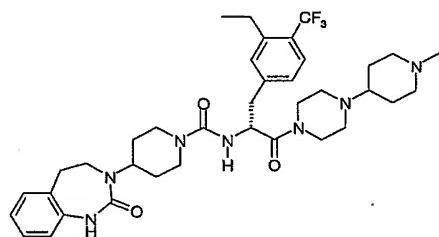
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
[(R)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(123)



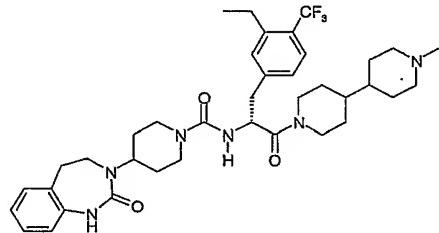
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(R)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(124)



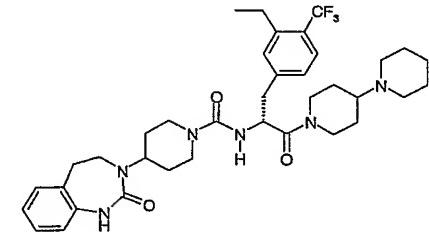
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(R)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

(125)



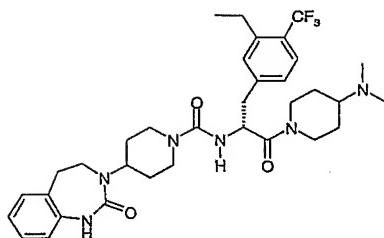
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 [(R)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

(126)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 [(R)-2-1,4'-bipiperidinyl-1-yl-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

(127)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze, wobei die Verbindungen

- (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (6) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (7) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

- (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (15) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (16) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (17) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-

- (3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (19) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (20) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-

- 1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid,
- (27) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

- (35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (37) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (38) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (39) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (40) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (41) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

- (43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (44) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,
- (45) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester,
- (46) [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester,
- (47) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,
- (48) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (49) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(*Z*)-yliden]-cyanamid,
- (50) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(*Z*)-yliden]-cyanamid,

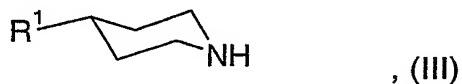
- (51) *N*-[1-[(*R*)-2-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yilden]-cyanamid,
- ; (52) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- ; (53) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- ; (54) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- ; (55) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- ; (56) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- ; (57) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- ; (58) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- ; (59) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze besonders bevorzugt sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bewährt:

(a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X das Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet und R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäurefunktion enthalten:

Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



in der R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist,

(i) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



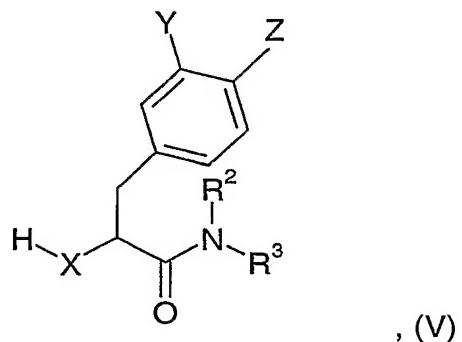
in der A wie eingangs erwähnt definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die Phenoxy-, 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-Gruppe, bedeutet mit der Maßgabe, dass X die—NH-Gruppe bedeutet, oder

(ii) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



in der A das Sauerstoffatom darstellt und G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, bevorzugt das Chloratom, die *p*-Nitrophenoxy- oder Trichlormethoxy-Gruppe, bedeutet mit der Maßgabe, dass X das Sauerstoffatom bedeutet,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel



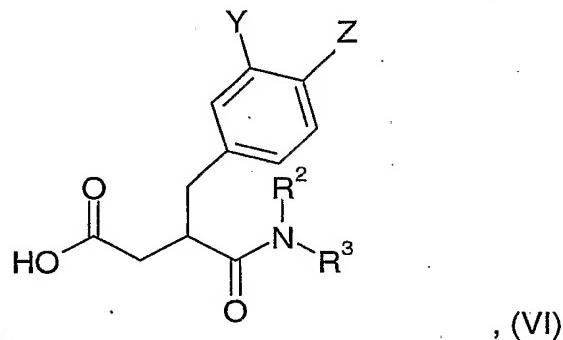
in der X ein Sauerstoffatom oder eine –NH-Gruppe bedeutet und Y, Z, R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² und R³ keine freie Carbonsäure-, keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Amino- oder weitere freie Hydroxyfunktion enthalten.

Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, dass man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten (III) oder (V) mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivates der allgemeinen Formel (IV) in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente (III) oder (V) zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise von Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo-[4,3;0]-non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-en, durchgeführt. Als Lösungsmittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen –30°C und +25°C, bevorzugt –5°C und +10°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +15°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels,

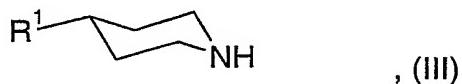
bevorzugt zwischen +20°C und +70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53-93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, S. 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983); S. R. Sandler und W. Karo in "Organic Functional Group Preparations", Vol. II, S. 223-245, Academic Press, New York 1971).

(b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der Y, Z, R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der R¹ die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

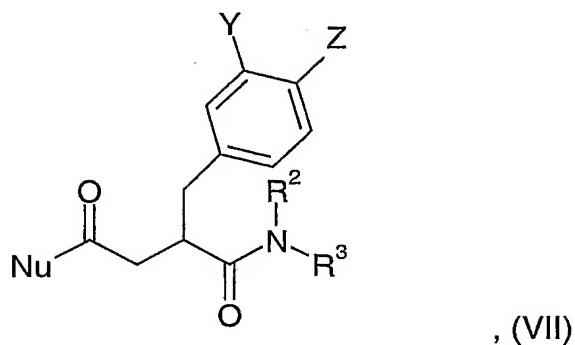
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid

(DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N'*-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-di-hydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagens in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30°C und +30°C, bevorzugt -20°C und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlen-säureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VI) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +25°C, bevorzugt 0°C und +25°C.

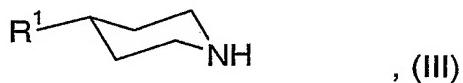
(c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der Y, Z, R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² und R³ kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminoxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidoyloxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



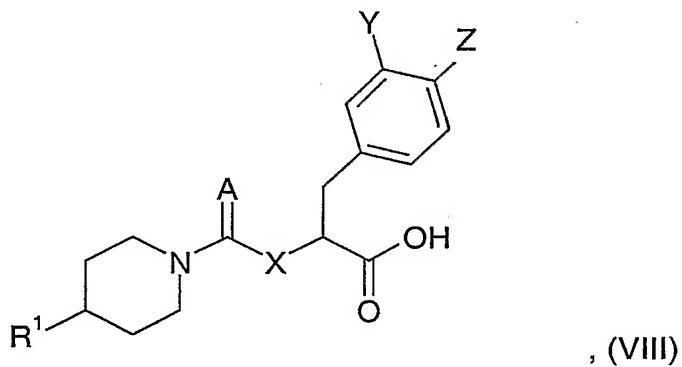
in der R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide,

beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Tri-methylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2.2.2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

(d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 , in der R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass sie keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten.

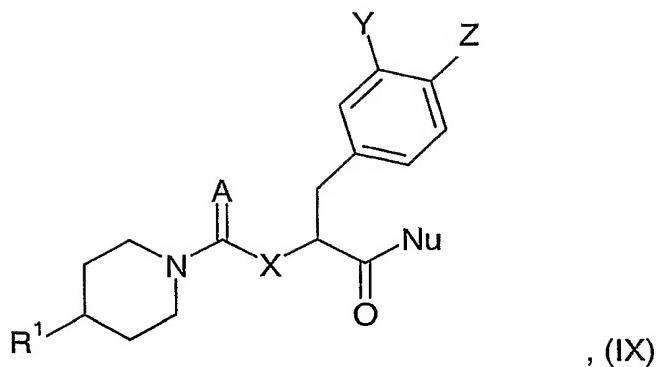
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid,

O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethylidiisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäure-isobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VIII) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel HNR²R³ erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20°C und +25°C, bevorzugt zwischen 0°C und +25°C.

(e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine $1H$ -Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte $1H$ -Pyrazol-1-yl-, eine $1H$ -1,2,4-Triazol-1-yl-, $1H$ -1,2,3-Triazol-1-yl-, $1H$ -1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminoxy-, $2(1H)$ -Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-oxy-, Phthalimidoyloxy-, $1H$ -Benzotriazol-1-yl-oxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 , in der R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin,

2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyldiisopropylamin, *N*-Ethyldicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Daza-bicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(−)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

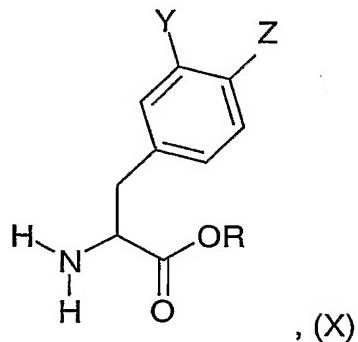
Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied

hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (III) erhält man, soweit sie nicht literaturbekannt oder gar käuflich sind, entsprechend den in WO 98/11128 und DE 199 52 146 angegebenen Verfahren. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind käuflich. Verbindungen der allgemeinen Formel (V) lassen sich nach dem Peptidchemiker geläufigen Methoden aus geschützten Phenylalaninen und Aminen der allgemeinen Formel HNR²R³ herstellen.

Die zur Herstellung der optisch reinen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) nötigen Phenylalaninderivate können aus den Verbindungen der allgemeinen Formel

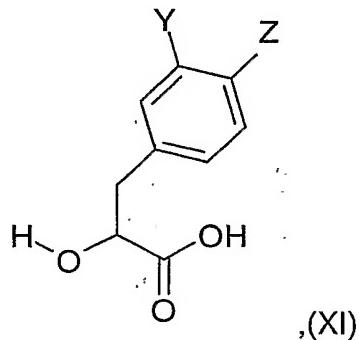


in der Y und Z wie eingangs erwähnt definiert sind und R eine unverzweigte Alkylgruppe, bevorzugt die Methyl- oder Ethylgruppe, darstellt, durch Racematspaltung hergestellt werden.

Diese Racematspaltung kann mit Hilfe enzymatischer Methoden durchgeführt werden,

wobei nur ein Enantiomer des Racemates transformiert wird und das entstehende Gemisch dann mit Hilfe physikochemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden, getrennt wird. Ein geeignetes Enzymsystem für diesen Schritt stellt das Enzym Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) dar. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) können dann mit für Peptidchemiker geläufigen Methoden in die enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (V) überführt werden.

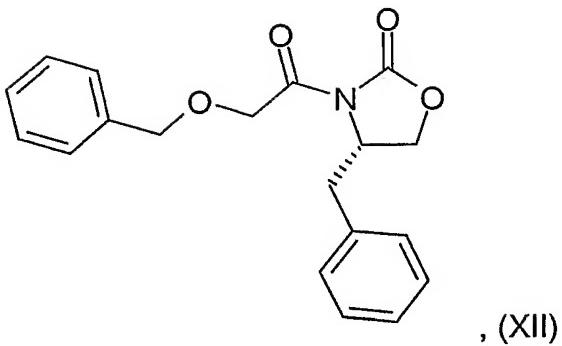
Falls die Gruppe X in Verbindungen der allgemeinen Formel (V) das Sauerstoffatom darstellt, können die für die Synthese benötigten Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel



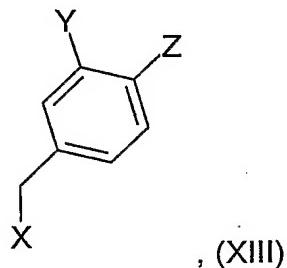
in der Y und Z wie eingangs erwähnt definiert sind, aus Verbindungen der allgemeinen Formel (X) gewonnen werden, mit der Maßgabe, dass R das Wasserstoffatom darstellt.

Durch Diazotierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (X) mit einem geeigneten Diazotierungsreagenz, bevorzugt Natriumnitrit in sauren Milieu, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) erhalten werden. Bei Einsatz enantiomerenreiner Verbindungen werden die entsprechenden enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen erhalten, wobei die Reaktion unter Retention der Konfiguration abläuft.

Ein weiterer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) besteht in der Alkylierung der Verbindung



mit entsprechend substituierten Benzylchloriden, Benzylbromiden oder Benzyliodiden der allgemeinen Formel



in der X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet, in Analogie zu literaturbekannten Methoden (Michael T. Crimmins, Kyle A. Emmitt und Jason D. Katz, Org. Lett. 2, 2165-2167 [2000]).

Die entstehenden diastereomeren Produkte können dann mit Hilfe physikochemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden, getrennt werden. Die hydrolytische Abspaltung des chiralen Auxiliars, Kupplung mit Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 und Abspaltung der Benzylschutzgruppe eröffnet ebenfalls einen Zugang zu enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen der allgemeinen Formel (V).

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (VI) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 mit 2-(Alkoxy carbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren und anschließende hydrolytische Abspaltung der Alkylgruppe. Die erforderlichen 2-(Alkoxy carbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren können in Analogie zu literaturbekannten Methoden (David A. Evans,

Leester D. Wu, John J. M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H. B. Ripin und Jason S. Tedrow, J. Org. Chem. 64, 6411-6417 [1999]; Saul G. Cohen und Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida und Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-1908 [1987]) hergestellt werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VIII) können nach den in der WO 98/11128 angegebenen Verfahren aus allgemein zugänglichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie Carbonsäurefunktion enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen

Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO₃ 16.2, MgSO₄ 0.8, NaHPO₄ 1.0, CaCl₂ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das

Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ¹²⁵I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gene-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test IC₅₀-Werte ≤ 10000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 µl Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 µl) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10⁻¹¹ bis 10⁻⁶ M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 µl 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham)

bestimmt und die pA₂-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10⁻¹² bis 10⁻⁵ M.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz und chronischer Kopfschmerz. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich ebenfalls zur Vorbeugung von Migräne-Kopfschmerz während der Prodromerscheinung oder zur Vorbeugung und Behandlung von Migräne-Kopfschmerz, der vor oder während der Menstruation auftritt.

Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:

Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis oder Hautrötungen. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, wie beispielsweise dem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS), bei neuropathischen Schmerzzuständen im Rahmen systemischer neurotoxischer Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes Mellitus, sowie bei Schmerzzuständen, die auf entzündliche Prozesse zurückzuführen sind.

Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflußt, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-formulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika, β -Blocker, α -Agonisten und α -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT_{1B/1D}-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylen-glykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib und Celecoxib, in Betracht.

Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Topiramat, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT_{1B/1D}-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Tritium oder Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Experimenteller Teil

Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel IR-, ¹H-NMR und/oder

Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fliessmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH₃ beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH₃ in Wasser.

Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.

Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX™, 35-70 µm) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 µm, Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet.

Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

Methode A:

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	90	10
9	10	90
10	10	90
11	90	10

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine

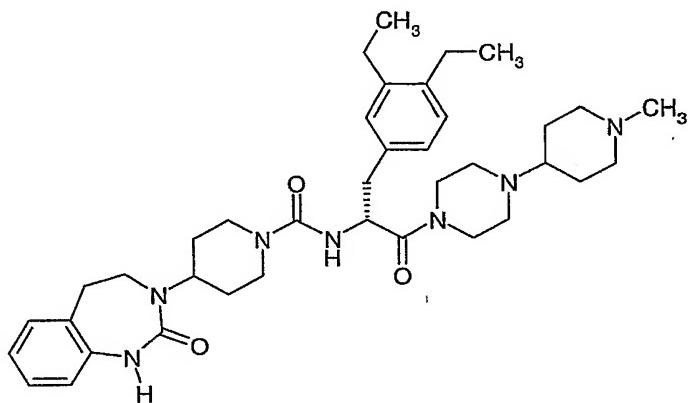
Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

abs.	absolutiert
Boc	<i>tert</i> .-Butoxycarbonyl
CDI	<i>N,N</i> -Carbonyldiimidazol
CDT	1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)
Cyc	Cyclohexan
DCM	Dichlormethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
h	Stunde
halbkonz.	halbkonzentriert
HCl	Salzsäure
HOAc	Essigsäure
HOBr	1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
i. vac.	in vacuo (im Vakuum)
KOH	Kaliumhydroxid
konz.	konzentriert
MeOH	Methanol
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natriumhydroxid
org.	organisch
PE	Petrolether
RT	Raumtemperatur
TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat
<i>tert.</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Beispiel 1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-<{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



1a) 3,4-Diethylbenzoësäure

Zu einer eisgekühlten Lösung von 394.8 g (9.87 mol) NaOH in 3.3 L Wasser wurde 152.8 mL (3.0 mol) Brom langsam zugetropft. Zu dieser Lösung wurde anschließend bei 10 °C eine Lösung aus 174 g (0.99 mol) 1-(3,4-Diethyl-phenyl)-ethanon in 400 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Es wurde 2 h bei RT nachgerührt, das entstandene Bromoform abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 400 mL Diethylether gewaschen und mit halbkonzentrierter HCl auf pH ~3 gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus PE umkristallisiert. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 100.0 g (57% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)⁻ 177

1b) 3,4-(Diethyl-phenyl)-methanol

Zu der Suspension aus 20.8 g (0.55 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 1500 mL THF wurde bei RT eine Lösung von 90 g (0.51 mol) 3,4-Diethylbenzoësäure in 300 mL THF zugetropft. Die Mischung wurde 30 min bei RT gerührt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Unter Eiskühlung wurde vorsichtig 15 mL 20% NaOH und anschließend soviel Wasser zugetropft, bis sich ein körniger Niederschlag bildete. Der Niederschlag wurde abgesaugt, zweimal mit THF gewaschen und die Filtrate unter verminderter Druck eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öles.

Ausbeute: 75.0 g (90% der Theorie)

ESI-MS: (M-H)⁻ 163

1c) 4-Brommethyl-1,2-diethyl-benzol

Zu der Lösung von 81.0 g (0.49 mol) 3,4-(Diethyl-phenyl)-methanol in 500 mL Diethylether wurde unter Eiskühlung 16.1 mL (0.17 mol) Phosphortribromid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 30 °C gerührt, vorsichtig auf Eis gegossen, durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung neutralisiert und erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherextrakte wurden getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt. Man erhielt 104.0 g (92%) eines Öles, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

EI-MS: M⁺ 226/228 (Br)

1d) (R)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-N-((1S,2S)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-N-methyl-propionsäureamid

In einem Dreihalskolben wurde unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung 500 mL THF mit 250 mL einer 1-molaren Lösung von Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid (250 mmol) und 15.4 g (64.1 mmol) (1S,2S)-Pseudoephedrin-glycinamid-Hydrat versetzt. Die Mischung wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt, langsam mit 15.4 g (67.1 mmol) 4-Brommethyl-1,2-diethyl-benzol, gelöst in 10 mL THF, versetzt und 2 h bei 0 °C nachgerührt. Unter Eiskühlung wurden 10 mL Wasser und 6 mL halbkonzentrierte HCl zugetropft, weitere 20 Minuten gerührt und mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde über Kieselgel gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines Feststoffes.

Ausbeute: 7.4 g (31% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 369

1e) (R)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

Eine Mischung aus 7.8 g (21.2 mmol) (R)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-N-((1S,2S)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-N-methyl-propionsäureamid, 50 mL Wasser und 50 mL 1,4-Dioxan wurde 7 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde

unter verminderter Druck eingeengt, der verbleibende Rückstand mit EtOH verrührt und abgesaugt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Ausbeute: 4.0 g (85% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 222; $(M-H)^-$ 220

R_f : 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

1f) (*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

Eine Mischung aus 4.0 g (18.1 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure, 4.2 g (39.2 mmol) Na₂CO₃, 100 mL Wasser und 25 mL THF wurde unter Eiskühlung mit 5.0 g (22.2 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, gelöst in 25 mL THF, versetzt. Es wurde 30 min unter Eiskühlung und 3 h bei RT nachgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wiederholt mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15% K₂CO₃-Lösung extrahiert, die vereinigten wässrigen Phasen mit 1 M KHSO₄-Lösung sauer gestellt und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines farblosen Öles.

Ausbeute: 4.9 g (84% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 320

R_f : 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

1g) {(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester

Eine Mischung aus 4.9 g (15.25 mmol) (*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure, 5.3 g (16.5 mmol) TBTU, 2.1 g (15.23 mmol) HOBt, 17 mL Ethyldiisopropylamin, 15 mL DMF und 150 mL THF wurde 30 min bei RT gerührt, mit 6.2 g (19.9 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin versetzt und weitere 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderter Druck eingeengt, der verbleibende Rückstand mit 15% K₂CO₃-Lösung versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, eingeengt und der verbleibende Rückstand über Kieselgel gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines blassgelben Öles.

Ausbeute: 5.0 g (67% der Theorie)

EI-MS: M^+ 486

R_f: 0.56 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

- 1h) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-on

Eine Mischung aus 5.0 g (10.27 mmol) {(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester, 100 mL DCM und 20 mL TFA wurde 1.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand mit 15% K₂CO₃-Lösung versetzt und erschöpfend mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines hellgelben Öles.

Ausbeute: 3.6 g (91% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 387

R_f: 0.22 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

- 1i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Zu der eisgekühlten Mischung aus 75 mL THF und 0.80 g (4.63 mmol) CDT wurde 1.70 g (4.39 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-on, gelöst in 25 mL THF, langsam zugetropft. Danach wurde 30 min im Eisbad und weitere 45 min bei RT gerührt, ehe die Lösung von 1.1 g (4.48 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on in 20 mL DMF zugegeben und 4 h unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand mit 50 mL 15% K₂CO₃-Lösung versetzt und erschöpfend mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, eingeengt und über Kieselgel aufgereinigt. Die Kristallisation erfolgte aus Aceton. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form einer kristallinen Festsubstanz.

Ausbeute: 1.2 g (42% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 658

R_f: 0.28 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)\text{-}2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)\text{-}piperazin-1-yl]\text{-}2\text{-}oxo\text{-}ethyl}\}$ -amid-dimaleinat

0.5 g (0.76 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)\text{-}2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)\text{-}piperazin-1-yl]\text{-}2\text{-}oxo\text{-}ethyl}\}$ -amid und 0.176 g (1.52 mmol) Maleinsäure wurden in 20 mL Aceton suspendiert und nach Zugabe von 5 mL Methanol unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abkühlung auf Raumtemperatur gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0.5 g (74% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 165 °C (Zers.)

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)\text{-}2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)\text{-}piperazin-1-yl]\text{-}2\text{-}oxo\text{-}ethyl}\}$ -amid-benzolsulfonat

1.0 g (1.52 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)\text{-}2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)\text{-}piperazin-1-yl]\text{-}2\text{-}oxo\text{-}ethyl}\}$ -amid und 0.24 g (1.52 mmol) Benzolsulfonsäure wurden in 20 mL Isopropanol unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung über drei Tage kontinuierlich von 50 °C auf 25 °C abgekühlt, wobei ein kristalliner Niederschlag entstand. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Isopropanol gewaschen und getrocknet.

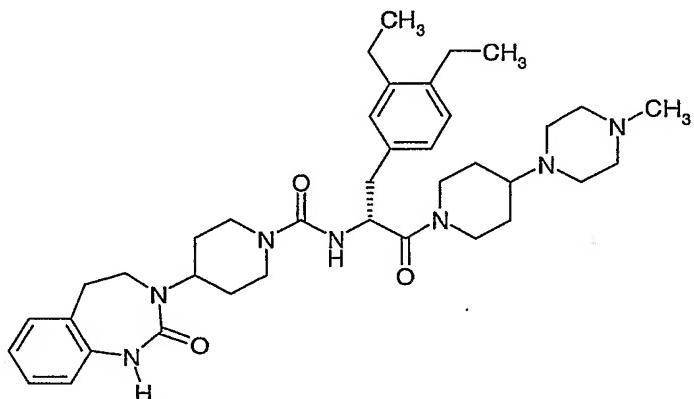
Ausbeute: 0.58 g (47% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 192 °C (Zers.)

Beispiel 2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-$

diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



2a) $\{(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-Diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-}[4\text{-}(4\text{-methyl-piperazin-1-yl})\text{-}piperidin-1-yl]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}\text{-}carbaminsäure-}tert\text{-butylester}$

Zu einer Mischung aus 3.7 g (11.52 mmol) (*R*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure, 3.9 g (12 mmol) TBTU, 1.7 g (12 mmol) HOBt und 2.2 g (11.6 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin in 100 mL THF wurden 4.2 mL Ethyldiisopropylamin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderter Druck eingeengt, der verbleibende Rückstand mit Na₂CO₃-Lösung versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines blassgelben Öles.

Ausbeute: 5.5 g (97% der Theorie)

R_f: 0.5 (Alox, DCM/MeOH 30:1)

2b) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on

Eine Mischung aus 5.4 g (11.1 mmol) $\{(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-Diethyl-benzyl})\text{-}2\text{-}[4\text{-}(4\text{-methyl-piperazin-1-yl})\text{-}piperidin-1-yl]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}\text{-}carbaminsäure-}tert\text{-butylester}$, 100 mL DCM und 20 mL TFA wurde 4 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu einer Na₂CO₃-Lösung getropft, 10 min nachgerührt, die organische Phase anschließend abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines hellgelben Öles.

Ausbeute: 4.2 g (98% der Theorie)

R_f : 0.54 (Alox, DCM/MeOH 19:1)

- 2c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

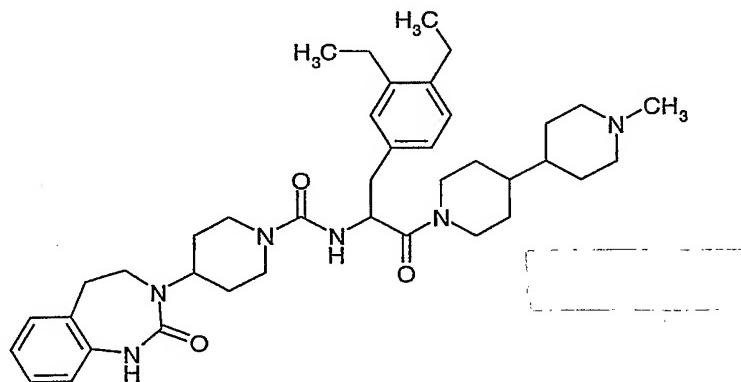
Zu der eisgekühlten Mischung aus 150 mL THF und 1.9 g (11.2 mmol) CDT wurden 4.1 g (10.61 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on, gelöst in 50 mL THF, langsam zugetropft. Danach wurde 30 min im Eisbad und weitere 45 min bei RT gerührt, ehe die Lösung von 2.7 g (11.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on in 20 mL DMF zugegeben und 4 h unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand mit Na_2CO_3 -Lösung versetzt und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und über Aluminiumoxid aufgereinigt. Man erhielt das Produkt als Feststoff.

Ausbeute: 4.2 g (60% der Theorie)

R_f : 0.32 (Alox, DCM/MeOH 30:1)

Beispiel 3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



- 3a) 2-Acetylaminoo-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäurediethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu 200 mL absolutem EtOH portionenweise 8.14 g (354 mmol) Natrium gegeben und bis zum vollständigem Auflösen nachgerührt. Zu dieser Lösung wurde 76.9 g (354 mmol) 2-Acetylaminomalonsäure-diethylester zugegeben, wobei das gebildete Natriumsalz ausfiel. Nach Zugabe von 150 mL 1,4-Dioxan wurde zu dieser Suspension eine Lösung von 80 g (352 mmol) 4-Brommethyl-1,2-diethyl-benzol in 500 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 50 °C gehalten und anschließend über Nacht bei RT nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der ölige Rückstand mit Wasser versetzt, wobei das Produkt in Form weißer Kristalle anfiel. Diese wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

R_f: 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc 2:1)

3b) (*R,S*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

Das in Beispiel 3a) beschriebene Rohprodukt wurde in 250 mL AcOH gelöst und mit 250 mL konzentrierte HCl und 150 mL Wasser versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, der Rückstand in EtOH aufgenommen, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

Ausbeute: 45 g (57% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 222

R_f: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/AcOH 90:10:3)

3c) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester

41 g (159 mmol) (*R,S*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure wurden mit 300 mL HCl-gesättigtem MeOH versetzt und über Nacht bei RT stehen gelassen, wobei das gewünschte Hydrochlorid ausfiel. Man erwärmt auf 50°C, wobei HCl entwich und das Produkt wieder in Lösung ging. Die Lösung wurde im Vakuum auf 1/3 des ursprünglichen Volumens eingeengt, das ausgefallene Produkt mit Diethylether verrührt, abgesaugt und zweimal mit Diethylether nachgewaschen. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 42 g (97% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 236

R_f: 0.7 (Kieselgel, MeOH)

- 3d) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäuremethylester

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 10.5 g (44.6 mmol) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester in 250 mL THF wurden 7.4 g (45 mmol) CDT gegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 10.9 g (44.6 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on, wobei die Reaktionslösung weitere 20 min bei dieser Temperatur gehalten wurde, ehe für 30 min unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen, erschöpfend mit Diethylether/EtOAc (1:1) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ

R_f: 0.6 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether 6:4)

- 3e) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

26 g des in 3d) beschriebenen Rohproduktes wurden in 200 mL EtOH gelöst, mit 2.3 g (55 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Diethylether extrahiert, mit Zitronensäurelösung angesäuert und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 19 g (75% der Theorie)

R_f: 0.1 (Kieselgel, EtOAc/Petrolether 6:4)

- 3f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 500 mg (1.02 mmol) von 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure in 50 mL THF wurden 0.3 mL Triethylamin, 323 mg (1.01 mmol) TBTU, 155 mg (1.01 mmol) HOBt und 184 mg (1.01 mmol) Methyl-[4,4']bipiperidinyl gegeben, 4 h bei RT und

2 h bei 40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand mit 40 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung verrührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, zweimal mit Wasser nach gewaschen und mit EtOH verrieben. Die ausgefallene weiße Substanz wurde abgesaugt und zweimal mit Diethylether gewaschen.

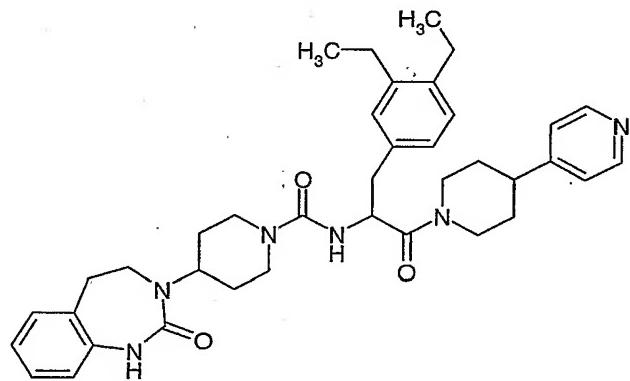
Ausbeute: 420 mg (63% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 657

R_f: 0.45 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 4

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid



Herstellung analog Beispiel 3f) aus 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propion-säure und 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[4,4']bipyridinyl.

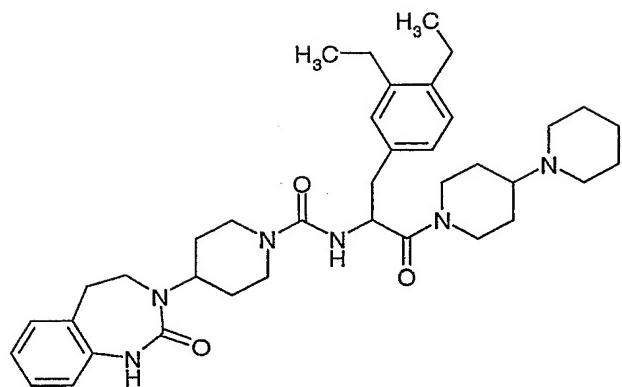
Ausbeute: 42% der Theorie

ESI-MS: (M+H)⁺ 637

R_f: 0.55 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 5

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Herstellung analog Beispiel 3f) aus 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und [1,4']-Bipiperidinyl.

Ausbeute: 37% der Theorie

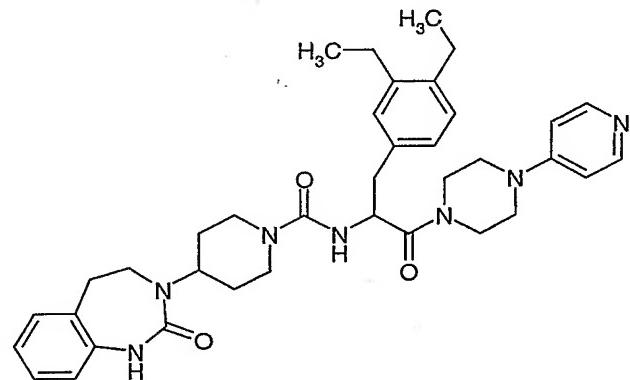
ESI-MS: ($M+H$)⁺ 643

R_f : 0.55 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 6



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid



Herstellung analog Beispiel 3f) aus 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 1-Pyridin-4-yl-piperazin.

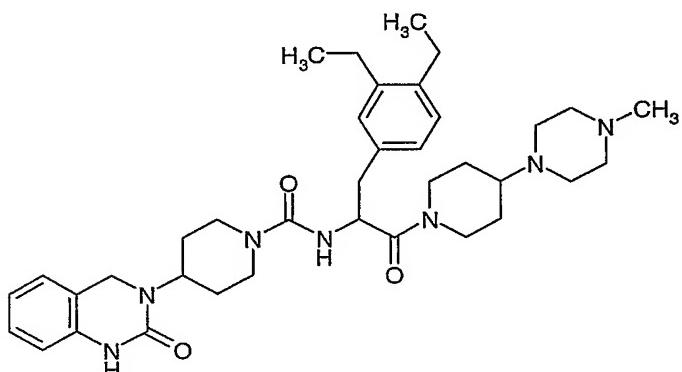
Ausbeute: 57% der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 638

R_f : 0.45 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 7

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethylbenzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



7a) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäuremethylester

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.95 g (12.54 mmol) 2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester in 200 mL THF wurden 3.3 mL Ethyldiisopropyl-amin und 2.06 g (12.6 mmol) CDT gegeben und weitere 90 min bei 0-10 °C nachgerührt. Dann wurden 20 mL DMF zugegeben, weitere 30 min nachgerührt, 2.91 g (12.6 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on zugegeben und die Suspension für 10 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 6.0 g (97% der Theorie)

R_f : 0.8 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/AcOH 30:10:1)

7b) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

Das in 7a) beschriebene Rohprodukt (6.0 g, 11.84 mmol) wurde in 120 mL MeOH vorgelegt, mit 40 mL 1 M NaOH (40 mmol) versetzt und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 150 mL Wasser und 40 mL 1 M HCl versetzt, erschöpfend mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 3.5 g (62% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 479

R_f: 0.5 (Kieselgel, PE/EtOAc/AcOH 70:30:3)

7c) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethylbenzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Zu einer Lösung von 500 mg (1.05 mmol) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino)-propionsäure in 100 mL THF wurden 336 mg (1.05 mmol) TBTU, 161 mg (1.05 mmol) HOBr, 0.75 mL Triethylamin und 192 mg (1.05 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin gegeben, 4 h bei RT und 2 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 40 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, MeOH/NH₃ 100:3).

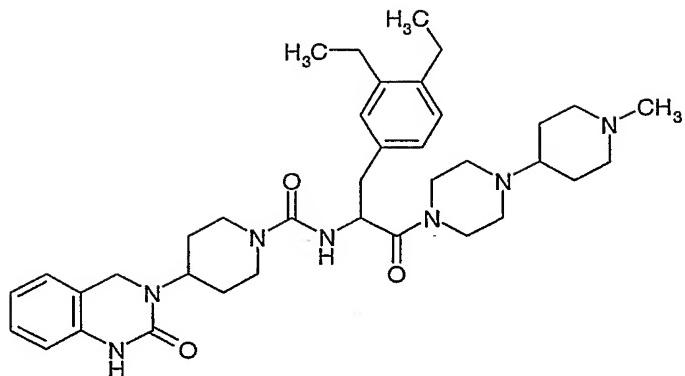
Ausbeute: 350 mg (52% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 644

R_f: 0.3 (Kieselgel, MeOH/NH₃ 100:3)

Beispiel 8

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethylbenzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Zu einer Lösung von 500 mg (1.05 mmol) 3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure in 100 mL THF wurden 336 mg (1.05 mmol) TBTU, 161 mg (1.05 mmol) HOBr, 1.02 mL Triethylamin und 326 mg (1.05 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin (eingesetzt als Tris-Hydrochlorid) gegeben, 4 h bei RT und 2 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 40 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung verrührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, in MeOH aufgenommen und über Kieselgel (MeOH) chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingeengt; der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt, zweimal mit Diethylether nach gewaschen und getrocknet.

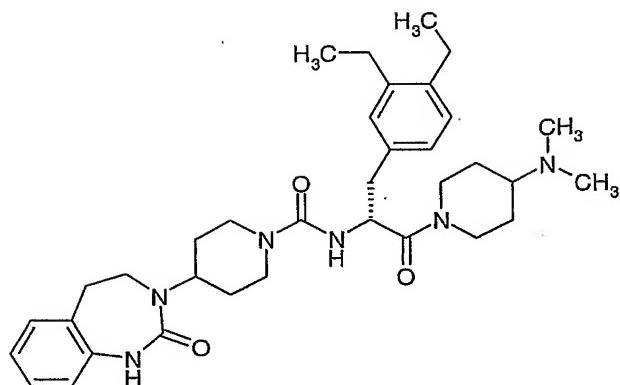
Ausbeute: 120 mg (18% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 644

R_f: 0.35 (Kieselgel, MeOH/NH₃ 100:3)

Beispiel 9

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



9a) 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäurediethylester

6.7g (0.29 mol) Natrium wurden unter Argonatmosphäre in 300 mL EtOH eingetragen. Zu der entstehenden Lösung wurden 60.0 g (0.27 mol) Acetamidomalonsäure-ethylester zugegeben, 1.5 h nachgerührt und anschließend 62.0 g (0.27 mol) 4-Bromomethyl-1,2-diethyl-benzol langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, auf 1 L Wasser gegossen und 1 h bei RT kräftig gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, zweimal mit wenig Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 93.5 g (95 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 364

R_f: 0.72 (Kieselgel, DCM/ MeOH 19:1)

9b) 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäuremonoethylester

Eine Lösung von 50 g (138 mmol) 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäurediethylester in 300 mL EtOH wurde mit 5.8 g (138.2 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat gelöst in 46 mL Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 19 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand mit 100 mL Wasser versetzt und zweimal mit *tert*-Butylmethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend unter Kühlung durch Zugabe von 2 M HCl sauer gestellt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 37.2 g (81% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 336

R_f: 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

9c) 2-Acetylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 35.2 g (104.9 mmol) 2-Acetylamino-2-(3,4-diethyl-benzyl)-malonsäuremonoethylester und 400 mL Toluol wurde 15 h am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand in DCM aufgenommen und die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt.

Ausbeute: 29.7 g (97% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 290

R_f: 0.70 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

9d) (*R*)-2-Acetylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäureethylester

Zu einer 37 °C warmen Lösung von 38.0 g (213.5 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat Dihydrat in 500 mL Wasser wurden 27 mL Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) gegeben und mittels Zugabe von Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat ein pH-Wert von 7.5 eingestellt. Anschließend wurde bei 37 °C unter Rühren 29.7 g (101.9 mmol) 2-Acetylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäureethylester gelöst in 150 mL Aceton zugetropft. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dabei durch Zugabe von 1 M NaOH stets in einem Bereich von pH 7.4 bis pH 7.6 gehalten. Nach erfolgter Zugabe wurde 4 h bei 37 °C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 15% K₂CO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt.

Ausbeute: 13.8 g (47 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 292

R_f: 0.77 (Kieselgel, EtOAc)

ee-Wert: > 99 % [HPLC: Chiralpak AD, 10 µm, 4,6 x 250 mm; Fliessmittel: EtOH/Hexan 15:85 + 0.1% Diethylamin]

9e) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure

Eine Mischung aus 13.8 g (47.4 mmol) (*R*)-2-Acetylamino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäureethylester und 160 mL 6 M HCl wurde im Ölbad 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad gekühlt und der entstandene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 10.6 g (87 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 222

9f) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester

44 mL (607 mmol) Thionylchlorid wurden unter Eiskühlung innerhalb von 1.5 h zu 600 mL Methanol zugetropft. Danach wurde unter Eiskühlung 40.2 g (156 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure zugegeben, und bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, zweimal mit *tert*-Butylmethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 41.7 g (98 % der Theorie)

9g) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäuremethylester

Die Mischung aus 41.7 g (0.153 mol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäuremethylester, 800 mL THF und 28 mL (0.161 mol) Ethyldiisopropylamin wurde unter Eisbadkühlung mit 25.4 g (0.157 mol) CDT und anschließend 38.0 g (0.155 mol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on versetzt und unter Röhren 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 300 mL 10% Zitronensäure-Lösung, dreimal mit je 100 mL Wasser und 200 mL gesättigter NaCl-Lösung ausgerührt, getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt.

Ausbeute: 74.4 g (96 % der Theorie)

9h) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

74.4 g (0.147 mol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäuremethylester gelöst in 600 mL THF wurde unter Eisbadkühlung mit 5.4 g (0.221 mol) Lithiumhydroxid Hydrat in 300 mL Wasser versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, 300 mL Wasser zugegeben und dreimal mit je 200 mL EtOAc ausgerührt. Die wässrige Phase wurde unter verminderterem Druck vom organischen Lösungsmittel befreit und unter Röhren und Eisbadkühlung mit 500 mL 2 M HCl versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 67.8 g (94% der Theorie)

- 9i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

Eine Mischung aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure, 280 mg (0.87 mmol) TBTU, 0.17 mL (0.97 mmol) Ethyldiisopropylamin und 45 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt, anschließend mit 130 mg (1.01 mmol) Dimethyl-piperidin-4-yl-amin und 5 mL DMF versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 30 mL EtOAc verdünnt, mit 30 mL einer 15% K₂CO₃-Lösung extrahiert und die organische Phase getrocknet. Die Produktfraktionen wurden unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

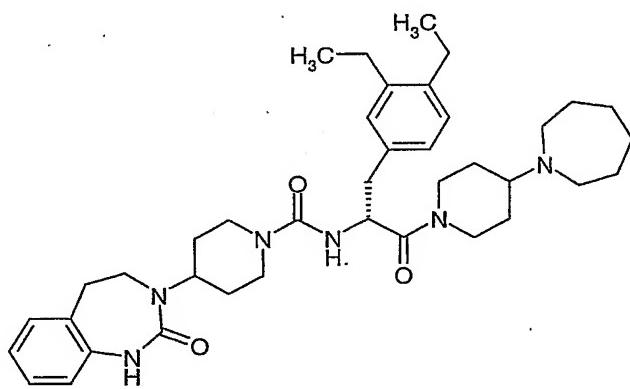
Ausbeute: 490 mg (41% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 603

R_f: 0.61 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃, 70:15:15:2)

Beispiel 10

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid

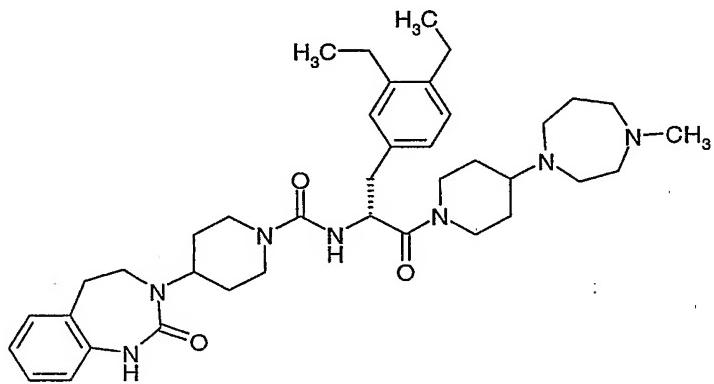


Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 180 mg (0.99 mmol) 1-Piperidin-4-yl-azepan.

Ausbeute: 200 mg (38% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 657 R_f : 0.66 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)Beispiel 11

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)}\text{-}2\text{-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}$ -amid

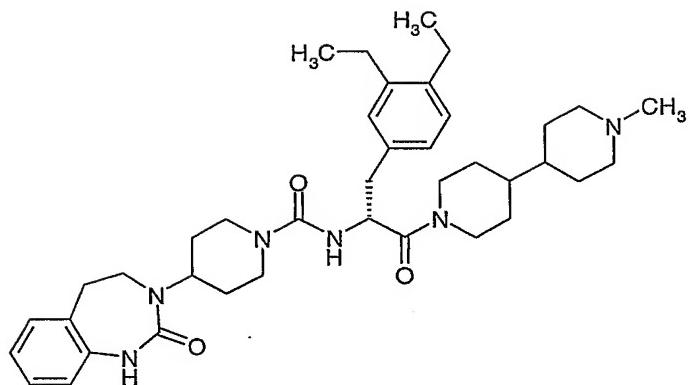


Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) $(R)\text{-}3\text{-(3,4-Diethyl-phenyl)\text{-}2\text{-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}\text{-}propionsäure}$ und 200 mg (1.01 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-[1,4]diazepan.

Ausbeute: 12 mg (2 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 672 R_f : 0.54 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)Beispiel 12

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{[(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)\text{-}2\text{-oxo-ethyl}}]\text{-amid}$



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 260 mg (1.02 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl.

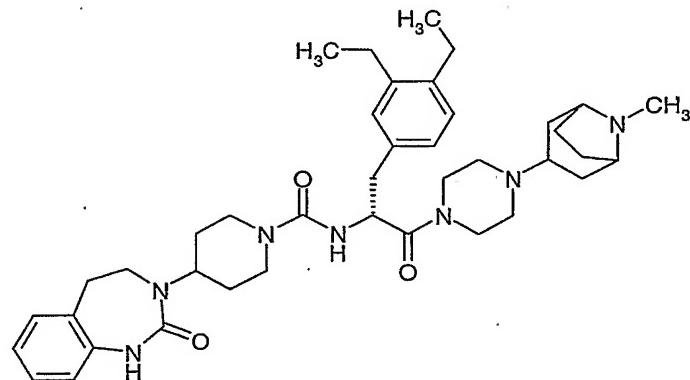
Ausbeute: 200 mg (38 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 657

R_f : 0.60 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 13

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-

propionsäure und 320 mg (1.00 mmol) 8-Methyl-3-piperazin-1-yl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan trihydrochlorid.

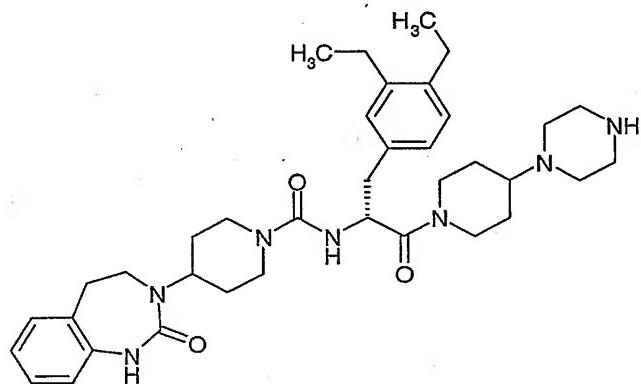
Ausbeute: 160 mg (29 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 684

R_f : 0.60 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 14

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid



Eine Mischung aus 500 mg (1,02 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure, 320 mg (1.09 mmol) TBTU, 0.22 mL (0.97 mmol) Ethyldiisopropylamin und 45 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt, anschließend mit 310 mg (1.20 mmol) 1-Benzyl-4-piperidin-4-yl-piperazin und 5 mL DMF versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 30 mL EtOAc verdünnt, mit 30 mL einer 15% K₂CO₃-Lösung extrahiert und die organische Phase getrocknet. Die organische Phase wurde unter verminderter Druck eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Zwischenproduktfraktionen wurden unter verminderter Druck eingeengt, der verbliebene Rückstand (260 mg) in 20 mL MeOH gelöst und im Autoklaven in Gegenwart von 50 mg Pd/C (10%) bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter

vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

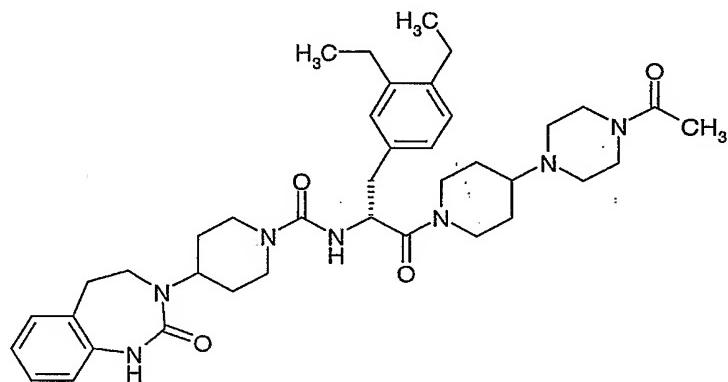
Ausbeute: 110 mg (17 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 644

R_f : 0.50 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 15

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 230 mg (1.09 mmol) 1-(4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethanon.

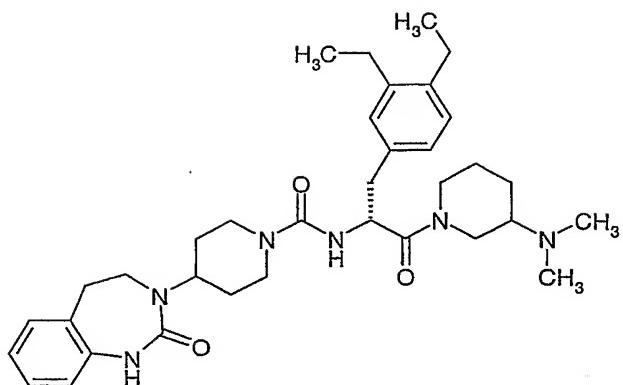
Ausbeute: 280 mg (50 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 686

R_f : 0.57 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 16

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 130 mg (1.01 mmol) Dimethyl-piperidin-3-yl-amin.

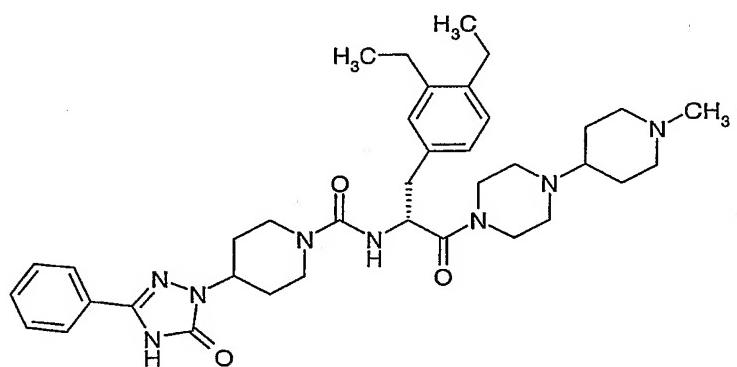
Ausbeute: 160 mg (33 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 603

R_f: 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 17

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Eine Mischung aus 400 mg (1.04 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-on, 205 mg (1.25 mmol) CDT, 0.2 mL (1.15 mmol) Ethyldiisopropylamin und 50 mL THF wurde 1 h unter Eisbadkühlung und 1 h bei RT gerührt, anschließend mit 270 mg (1.11 mmol) 5-Phenyl-2-piperidin-4-yl-2,4-

dihydro-[1,2,4]triazol-3-on versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und erschöpfend mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, unter verminderter Druck eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 180 mg (27 % der Theorie)

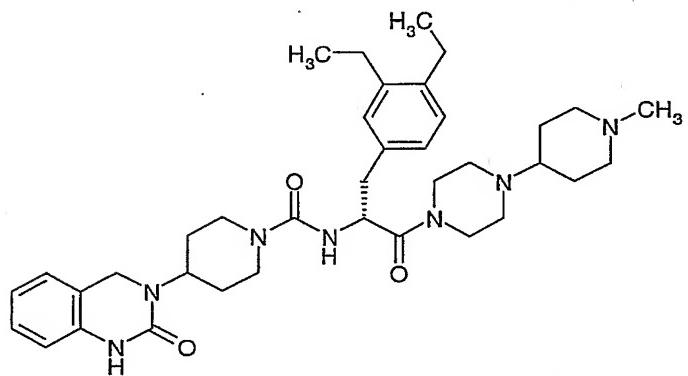
ESI-MS: (M+H)⁺ 657

R_f: 0.37 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Entsprechend wurden erhalten:

Beispiel 18

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethylbenzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Ausbeute: (50 % der Theorie)

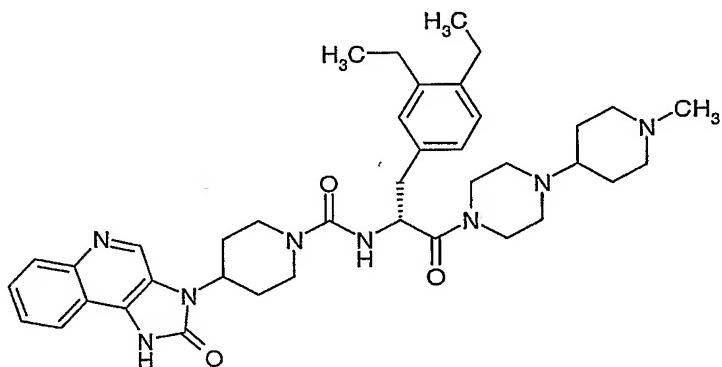
ESI-MS: (M+H)⁺ 644

R_f: 0.29 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 19

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-

diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid



Ausbeute: (45 % der Theorie)

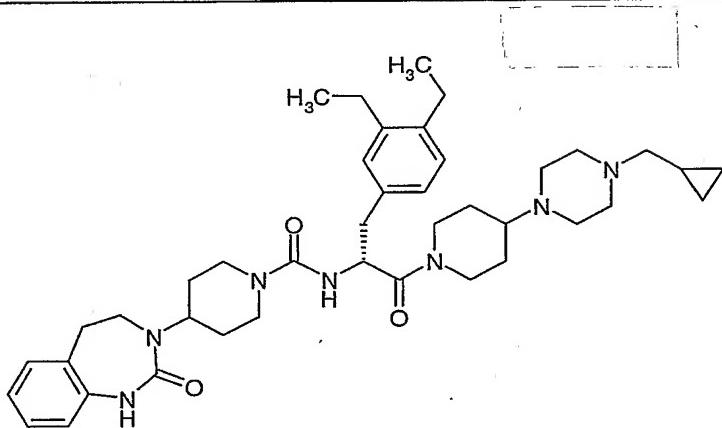
ESI-MS: ($M+H$)⁺ 681

R_f : 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 20



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



20a) 4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Zu einer gerührten Mischung aus 1.71 g (5.0 mmol) 4-Piperazin-1-yl-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester dihydrochlorid, 0.75 mL (10.0 mmol)

Cyclopropancarbaldehyd, 30 mL EtOH und 20 mL MeOH wurde bei RT portionenweise 1.26 g (20.0 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand in gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abgesaugt, unter verminderter Druck eingeengt und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 1.36g (84 % der Theorie)

EI-MS: (M)⁺ 323

20b) 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin tris-trifluoracetat

Zu der Lösung von 1.36 g (4.20 mmol) 4-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 30 mL DCM wurde unter Eisbadkühlung 5.0 mL TFA getropft und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde unter verminderter Druck entfernt, der Rückstand mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.86 g (78 % der Theorie)

EI-MS: (M)⁺ 223

20c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 350 mg (0.62 mmol) 1-Cyclopropylmethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin tris-trifluoracetat.

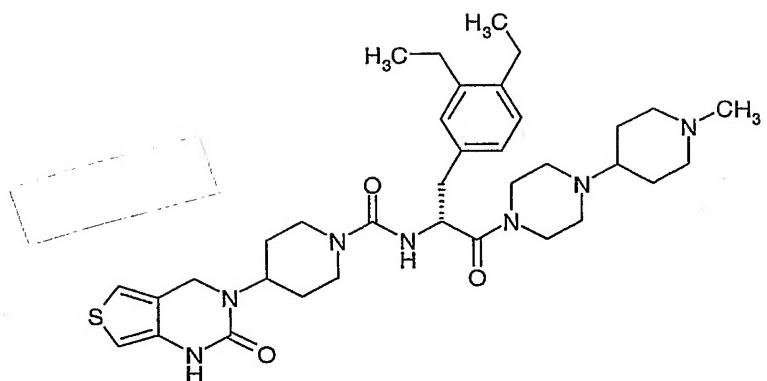
Ausbeute: 100 mg (18 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 698

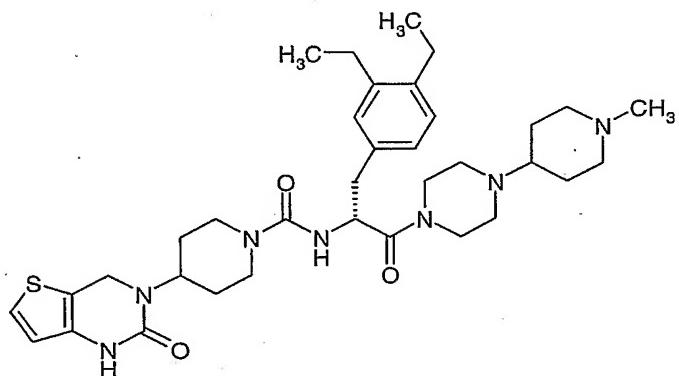
R_f: 0.73 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 21

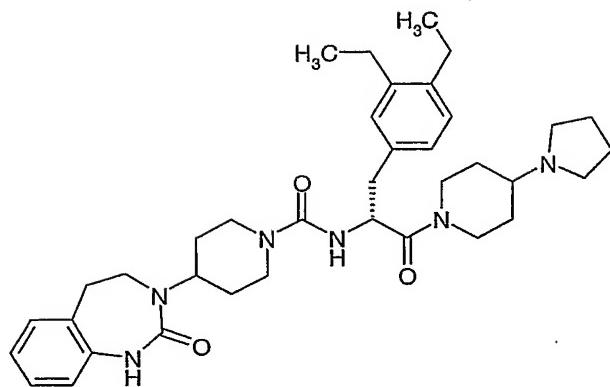
4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Beispiel 22

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

Beispiel 23

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 160 mg (0.99 mmol) 4-Pyrrolidin-1-yl-piperidin.

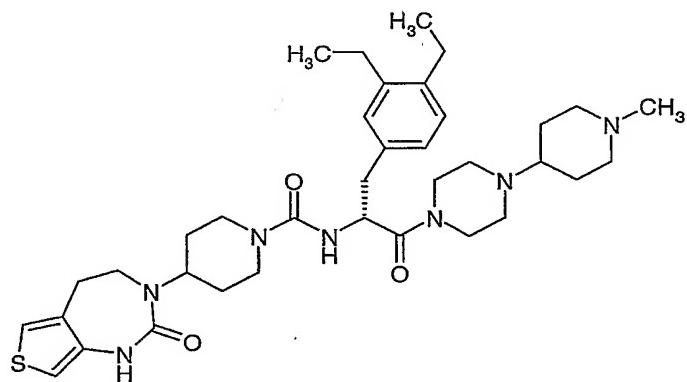
Ausbeute: 170 mg (33 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 629

R_f : 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 24

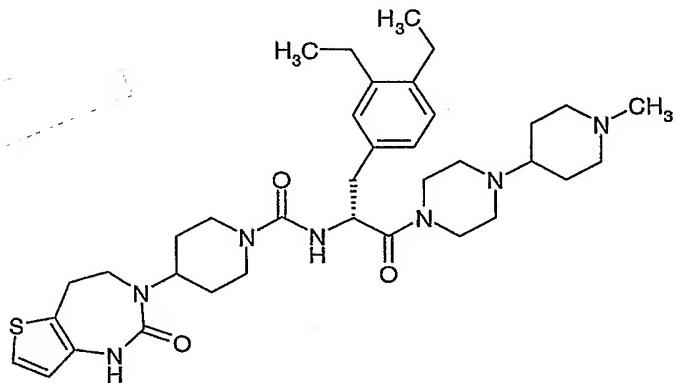
4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



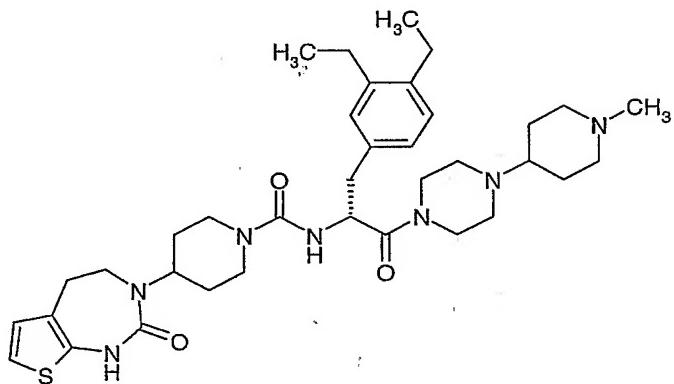
Beispiel 25

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-

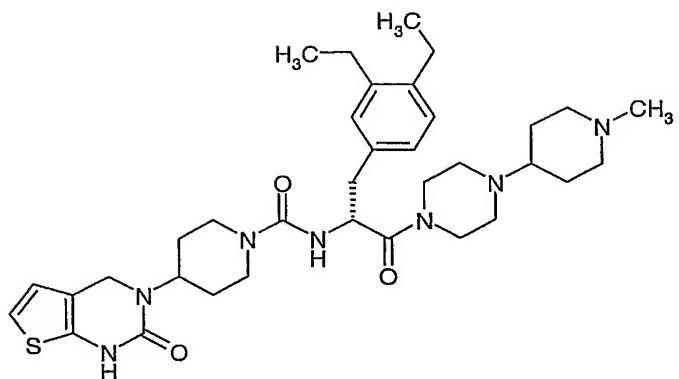
amid

Beispiel 26

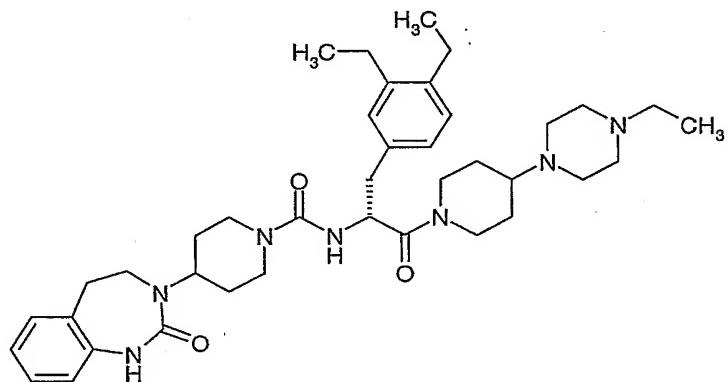
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-
 amid

Beispiel 27

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-
 {(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Beispiel 28

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid}



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 550 mg (1.02 mmol) 1-Ethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin-tris-trifluoracetat.

Ausbeute: 250 mg (46 % der Theorie)

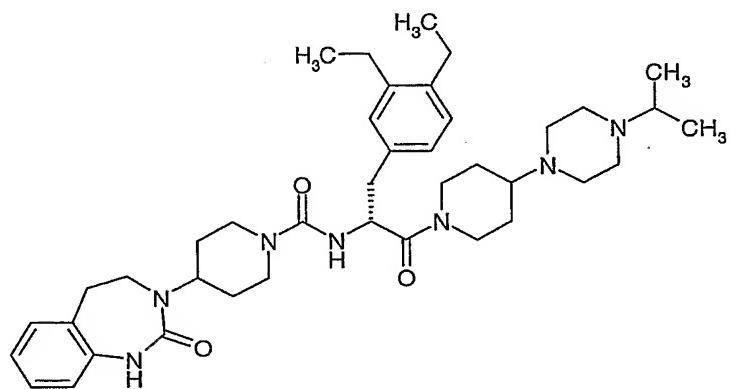
ESI-MS: (M+H)⁺ 672

R_f: 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 29

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(R)-1-(3,4-

diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 210 mg (0.99 mmol) 1-Isopropyl-4-piperidin-4-yl-piperazin.

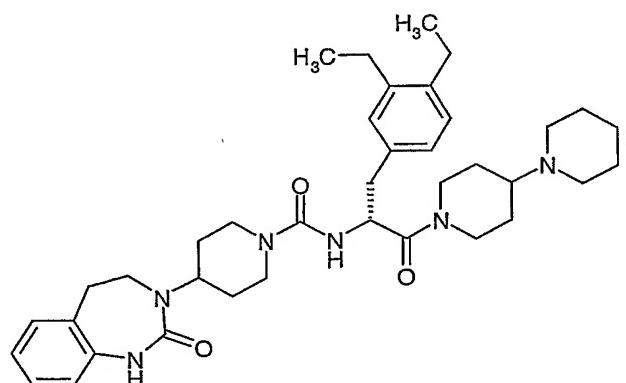
Ausbeute: 80 mg (14 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 686

R_f: 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 30

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 170 mg (1.01 mmol) [1,4']Bipiperidinyl.

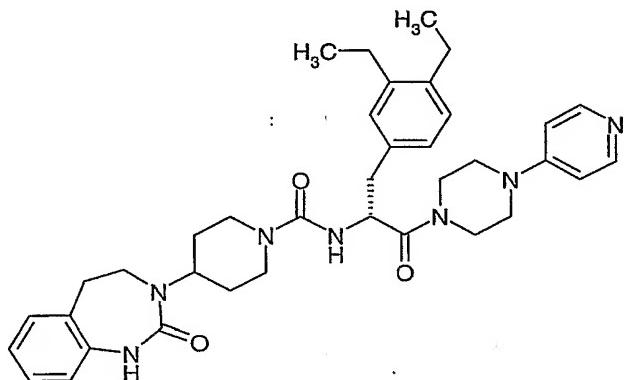
Ausbeute: 230 mg (44 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 643

R_f : 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 31

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 170 mg (1.04 mmol) 1-Pyridin-4-yl-piperazin.

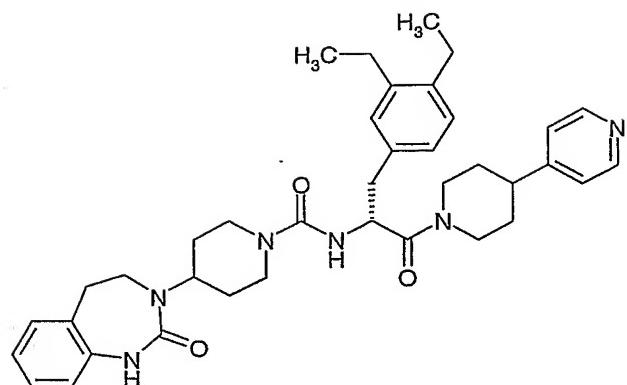
Ausbeute: 150 mg (29 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 638

R_f : 0.56 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 32

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino)-propionsäure und 170 mg (1.04 mmol) 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-[4,4']bipyridinyl.

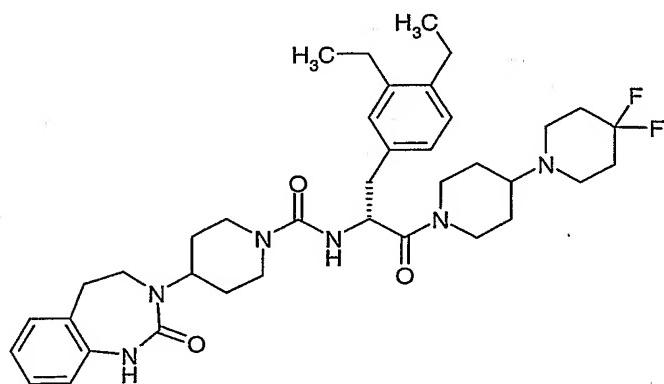
Ausbeute: 280 mg (54 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 637

R_f : 0.62 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 33

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



'33a) 1'-Benzyl-4,4-difluor-[1,4']bipiperidinyl

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Mischung aus 6.8 g (25.0 mmol) 1'-Benzyl-[1,4']bipiperidinyl-4-on und 60 mL DCM unter Rühren bei RT mit einer Lösung aus 7.8 mL (42.4 mmol) [Bis-(2-methoxyethyl)-amino]-schwefeltrifluorid in 40 mL DCM und

anschließend mit 0.3 mL EtOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt weitere 15.6 mL [Bis-(2-methoxyethyl)-amino]-schwefeltrifluorid und 0.6 mL EtOH zugegeben und 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, erschöpfend mit DCM extrahiert, getrocknet und unter verminderter Druck vom organischen Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.8 g (38 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 295

R_f: 0.50 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

33b) 4,4-Difluor-[1,4']bipiperidinyl

Eine Lösung von 2.8 g (9.5 mmol) 1'-Benzyl-4,4-difluor-[1,4']bipiperidinyl in 300 mL MeOH wurde in Gegenwart von 1.2 g Pd/C (10%) bei 50 °C und 50 psi Wasserstoffdruck unter Zusatz einiger Tropfen 1 M HCl bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Man filterte vom Katalysator ab und engte das Filtrat unter verminderter Druck ein. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0.56 g (29 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 204

R_f: 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

33c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-[(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]propionsäure und 200 mg (0.98 mmol) 4,4-Difluor-[1,4']bipiperidinyl.

Ausbeute: 270 mg (49 % der Theorie)

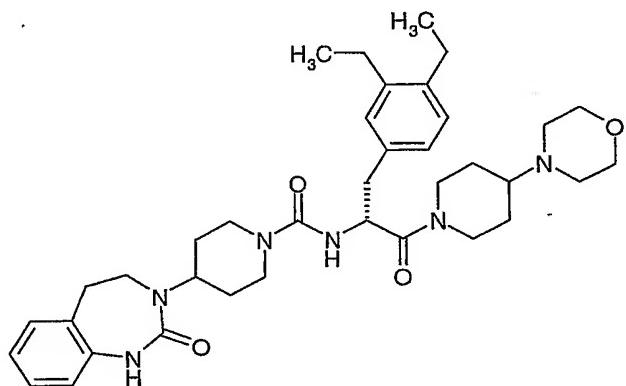
ESI-MS: (M+H)⁺ 679

R_f: 0.65 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 34

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(R)-1-(3,4-

diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 9i) aus 400 mg (0.81 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 170 mg (1.00 mmol) 4-Piperidin-4-yl-morpholin.

Ausbeute: 330 mg (63 % der Theorie)

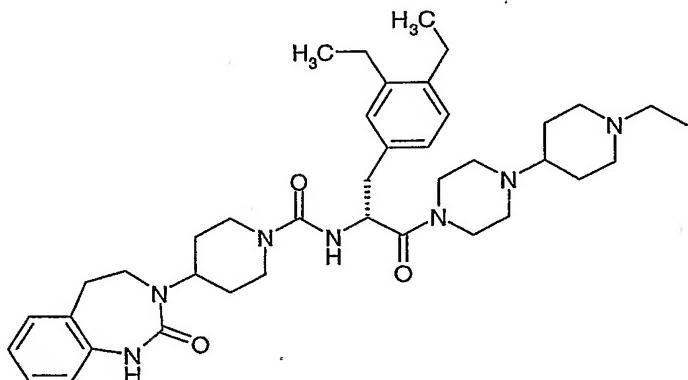
ESI-MS: ($M+H$)⁺ 645

R_f : 0.62 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Entsprechend wurden erhalten:

Beispiel 35

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Ausbeute: 7 % der Theorie

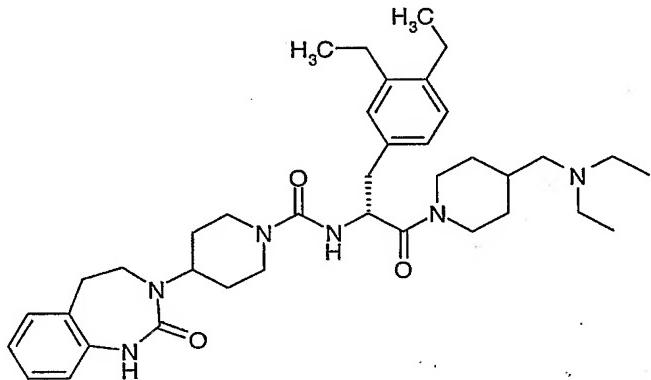
ESI-MS: $(M+H)^+$ 672

R_f : 0.60 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 36



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(R)-2-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



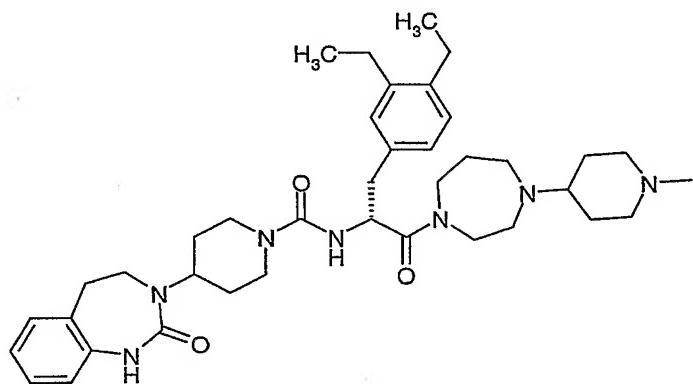
Ausbeute: 15 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 645

R_f : 0.60 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 37

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



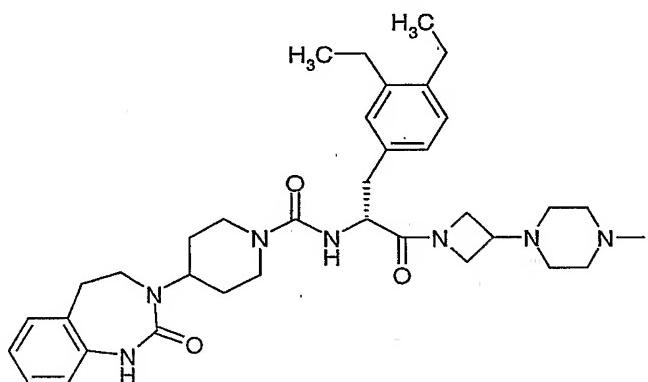
Ausbeute: 59 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 672

R_f : 0.45 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 38

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)\text{-}2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)\text{-}azetidin-1-yl]\text{-}2\text{-}oxo\text{-}ethyl}\}$ -amid



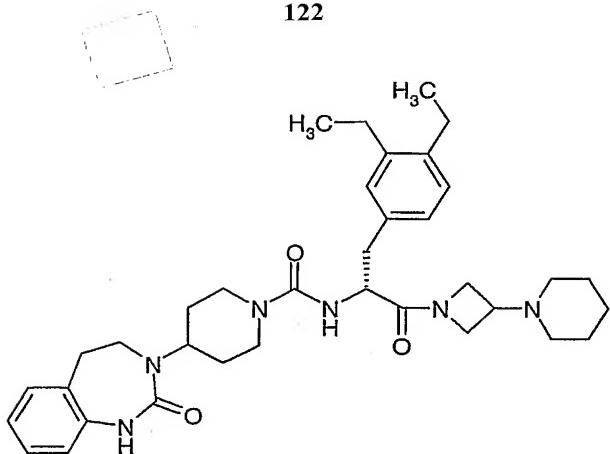
Ausbeute: 33 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 630

R_f : 0.53 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 39

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure $[(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-}oxo\text{-}2\text{-(3-piperidin-1-yl\text{-}azetidin-1-yl)\text{-}ethyl}\}]$ -amid



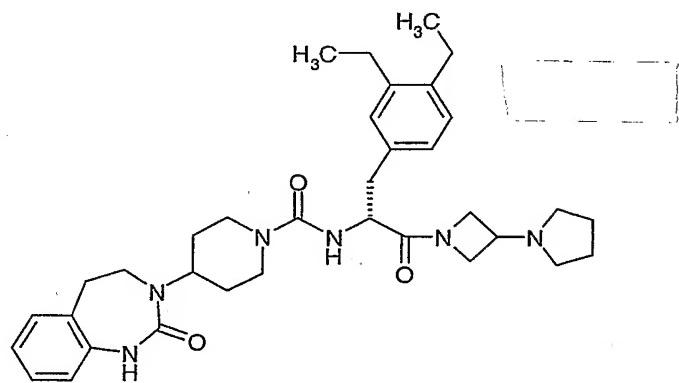
Ausbeute: 42 % der Theorie

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 630

R_f : 0.70 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 40

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid



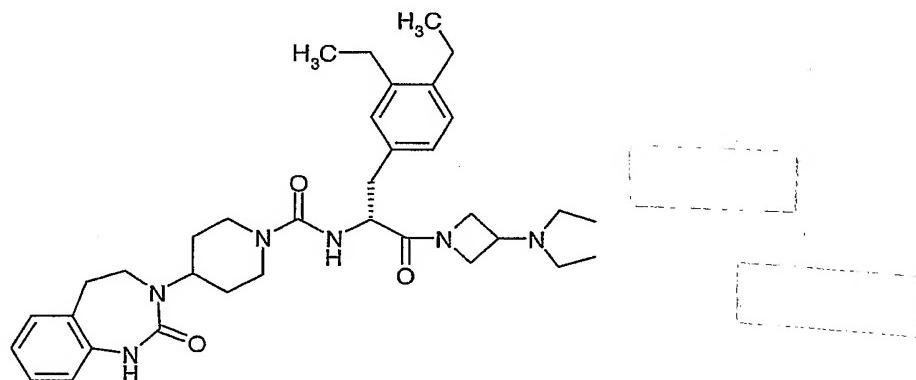
Ausbeute: 49 % der Theorie

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ 601

R_f : 0.70 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 41

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(3-diethylamino-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



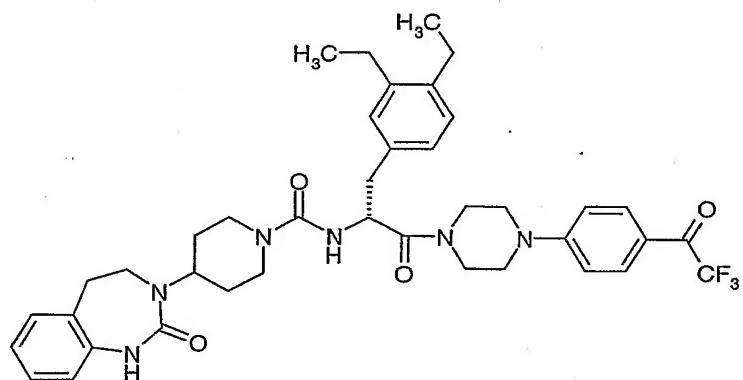
Ausbeute: 29 % der Theorie

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 603

R_f : 0.79 ((Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 42

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure ((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethyl)-amid



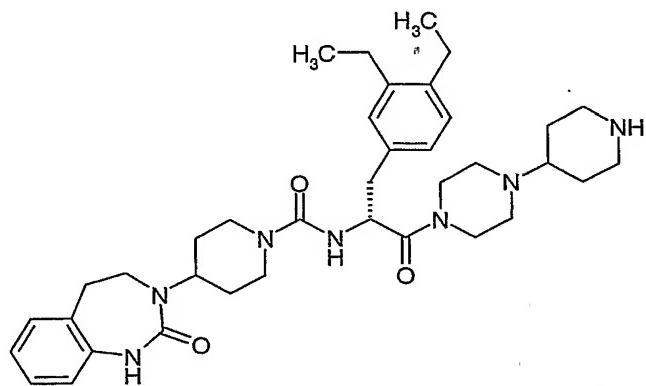
Ausbeute: 78 % der Theorie

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 733

R_f : 0.20 (Kieselgel, EtOAc)

Beispiel 43

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid



Hergestellt analog Beispiel 14) aus 500 mg (1.02 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-
{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-
propionsäure und 720 mg (1.20 mmol) 1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-tris-
trifluoracetat

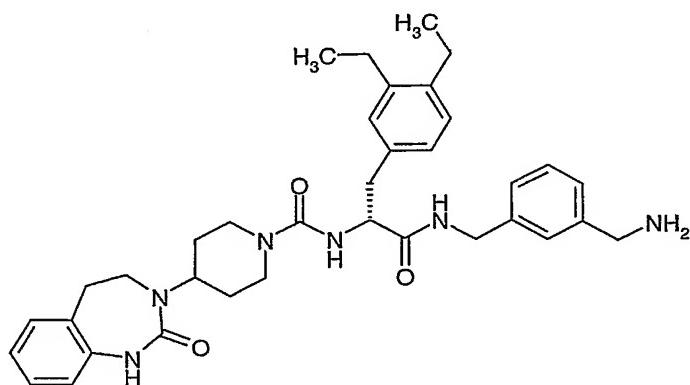
Ausbeute: 160 mg (25 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 644

R_f : 0.36 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 44

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3-aminomethyl-benzylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid



Eine Mischung aus 500 mg (1.02 mmol) (R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure, 350 mg (1.09 mmol) TBTU, 0.5 mL (2.8 mmol) Ethyldiisopropylamin und 45 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt, anschließend mit 290 mg (1.23 mmol) (3-Aminomethyl-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester und 5 mL DMF versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 30 mL EtOAc verdünnt und mit 30 mL 15% K₂CO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, unter verminderter Druck eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Zwischenproduktfraktionen wurden eingeengt, der verbliebene Rückstand (600 mg) mit 20 mL DCM und 1.5 mL (19.6 mmol) TFA versetzt und über Nacht gerührt.

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 60 mL 15% K₂CO₃-Lösung gegossen, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 90 mg (15 % der Theorie)

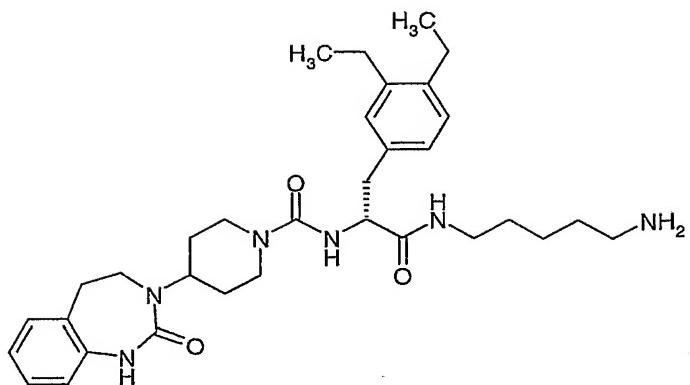
ESI-MS: (M+H)⁺ 611

R_f: 0.55 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Analog wurde folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel 45

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(R)-1-(5-amino-pentylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid



Ausbeute: 48 % der Theorie

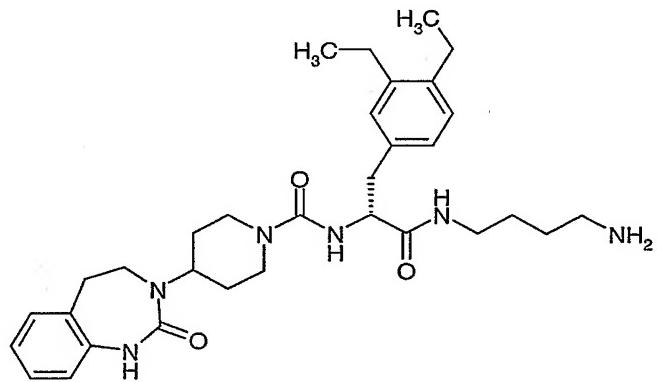
ESI-MS: $(M+H)^+$ 577

R_f : 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Analog können folgende Verbindungen hergestellt werden:

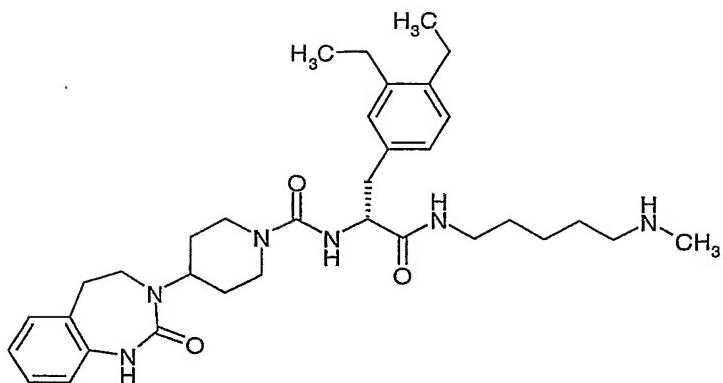
Beispiel 46

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- [(R)-1-(4-amino-butylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid

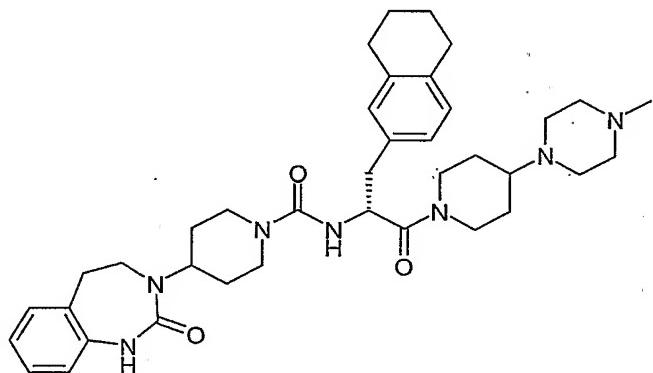


Beispiel 47

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- [(R)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-(5-methylamino-pentylcarbamoyl)-ethyl]-amid

Beispiel 48

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



48a) 2-Acetylamoно-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-malonsäure-monoethyl ester

Zu einer gerührten Lösung von 38.5 g (106.5 mmol) 2-Acetylamoно-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-malonsäurediethylester in 250 mL EOH wurden 19 mL 6 M NaOH (114 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand in 250 mL Wasser aufgenommen. Unter Röhren und Eisbadkühlung wurden 120 mL 1 M HCl zugegeben, der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit je 100 mL Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 30.1 g (85 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 334

R_f : 0.08 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

48b) 2-Acetylamino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester
Eine Mischung aus 29.2 g (87.6 mmol) 2-Acetylamino-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-malonsäure- monoethylester und 400 mL Toluol wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 1 M NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt.

Ausbeute: 22.1 g (87 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 290

R_f : 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

48c) (*R*)-2-Acetylamino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethyl-ester

Zu einer 37 °C warmen Lösung von 28.3 g (159 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat Dihydrat in 500 mL Wasser wurden 20 mL Alcalase 2.4 L FG (Novozymes A/S; DK 2880 Bagsvaerd) gegeben und mittels Zugabe von Natriumdihydrogenphosphat ein pH-Wert von 7.5 eingestellt. Anschließend wurde bei 37 °C unter Rühren 22.0 g (76.0 mmol) 2-Acetylamino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester gelöst in 130 mL Aceton zugetropft. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dabei durch Zugabe von 1 M NaOH stets in einem Bereich von pH 7.4 bis pH 7.6 gehalten. Nach erfolgter Zugabe wurde 3 h bei 37 °C und über Nacht bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 15% K₂CO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt.

Ausbeute: 10.3 g (47 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 290

R_f : 0.75 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

ee-Wert: 99.8 % [HPLC (Chiralpak AD, 10 um, 4,6 x 250 mm; Fliessmittel: *n*-Hexan / EtOH 90:10)]

48d) (*R*)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure

Eine Mischung aus 10.0 g (34.6 mmol) (*R*)-2-Acetylamino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester und 120 mL 6 M HCl wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Diisopropylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 8.4 g (95 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 220

R_f : 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

48e) (*R*)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 3.7 g (14.5 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure und 150 mL EtOH wurde unter Rühren mit 50 mL ethanolischer HCl versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h nachgerührt, unter verminderterem Druck eingeengt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die organische Lösung wurde mit 15% K₂CO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt.

Ausbeute: 3.3 g (92 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 248

R_f : 0.05 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

48f) (*R*)-2-{{[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 20 mL THF, 1.65 g (6.7 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester und 1.25 g (7.6 mmol) CDT wurde 1 h im Eisbad und 1 h bei RT gerührt. Dann wurde 1.70 g (6.9 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on zugegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand mit 15% K₂CO₃-Lösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.4 g (98 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 519

R_f : 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

48g) (*R*)-2-{{[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure

Eine Mischung aus 20 mL THF und 3.4 g (6.5 mmol) (*R*)-2-{{[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester wurde mit einer Lösung von 0.58 g (13.5 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 5 mL Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 1 M HCl sauer gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.9 g (90 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 491

R_f: 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

48h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

Eine Mischung aus 500 mg (1.02 mmol) (*R*)-2-{{[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure, 350 mg (1.09 mmol) TBTU, 0.19 mL (1.08 mmol) Ethyldiisopropylamin und 30 mL THF wurde 30 min bei RT gerührt, anschließend mit 195 mg (1.06 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 mL einer 15% K₂CO₃-Lösung gegossen und zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, unter verminderterem Druck eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 430 mg (64 % der Theorie)

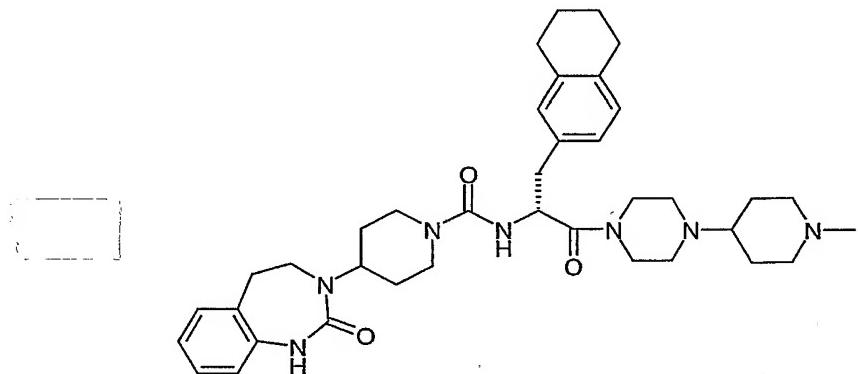
ESI-MS: (M+H)⁺ 656

R_f: 0.49 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Entsprechend wurden erhalten:

Beispiel 49

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



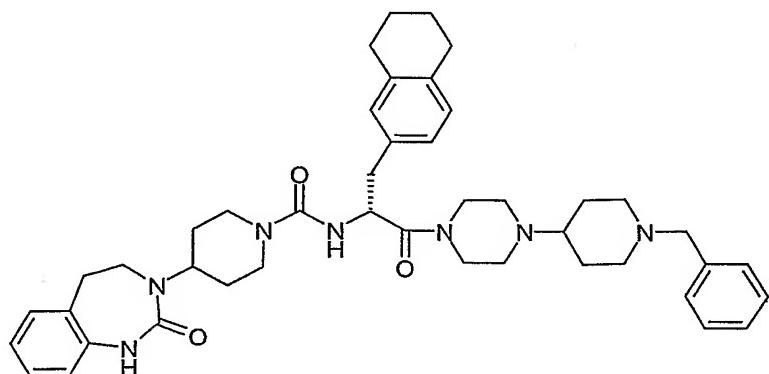
Ausbeute: 52 % der Theorie

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 656

R_f : 0.42 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 50

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



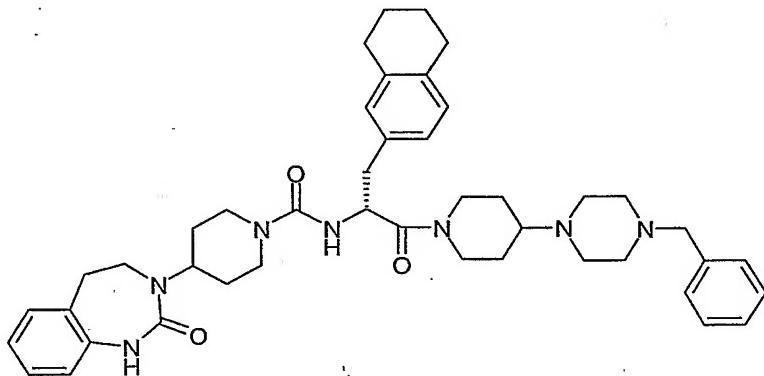
Ausbeute: 16 % der Theorie

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 732

R_f : 0.55 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 51

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(R)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



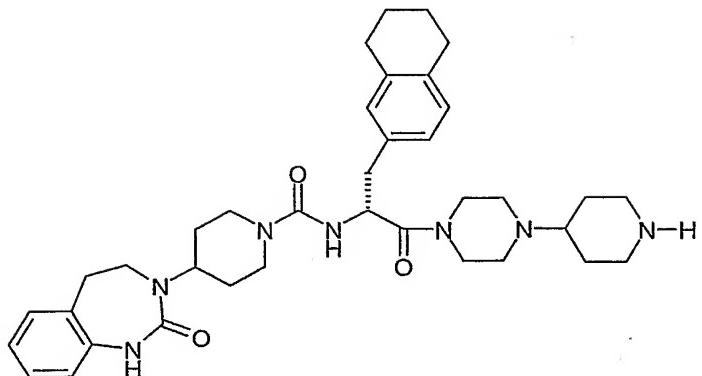
Ausbeute: 42 % der Theorie

ESI-MS: (M+H)⁺ 732

R_f : 0.57 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 52

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(R)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



Eine Lösung von 100 mg (0.14 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid (Beispiel 50) in 10 mL MeOH wurde in Gegenwart von 20 mg Pd/C (10%) bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösemittel unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter verminderter Druck eingeengt und getrocknet.

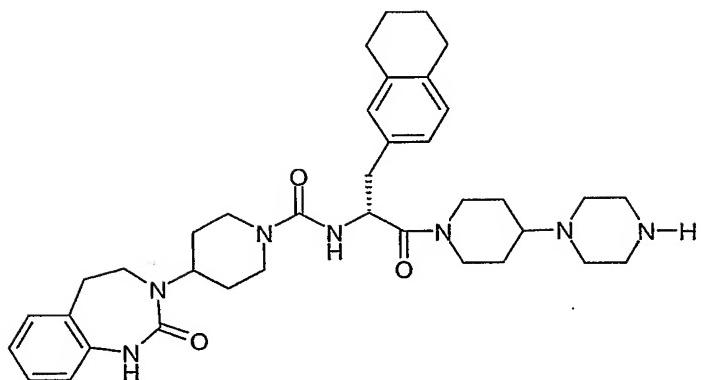
Ausbeute: 22 mg (25 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 642

Entsprechend wurde erhalten:

Beispiel 53

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

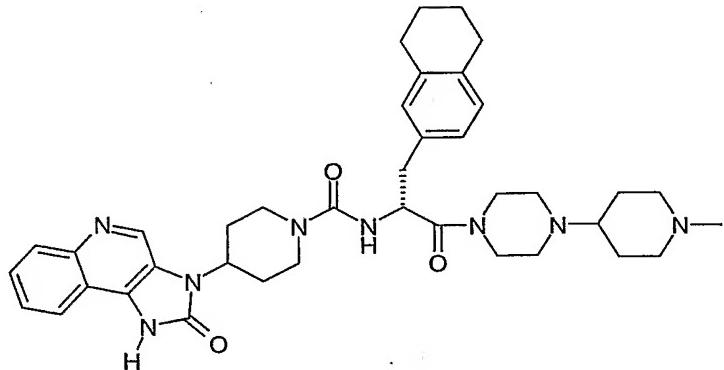


Ausbeute: 10 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 642

Beispiel 54

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



- 54a) (*R*)-2-{[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 15 mL THF, 0.825 g (3.3 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester und 0.63 g (3.8 mmol) CDT wurde 1 h im Eisbad und 1 h bei RT gerührt. Dann wurde 0.95 g (3.5 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-2-on zugegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das

Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand mit 15% K₂CO₃-Lösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.65 g (91 % der Theorie)

MS: (M-H) 540

R_f: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

54b) (*R*)-2-{{[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure

Eine Mischung aus 15 mL THF und 1.65 g (3.0 mmol) (*R*)-2-{{[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester wurde mit einer Lösung von 0.40 g (6.3 mmol) Lithiumhydroxid Hydrat in 5 mL Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 1 M HCl sauer gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (70 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 514

R_f: 0.14 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

54c) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

Eine Mischung aus 500 mg (0.97 mmol) (*R*)-2-{{[4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure, 350 mg (1.09 mmol) TBTU, 0.19 mL (1.08 mmol) Ethyldiisopropylamin und 30 mL THF wurde 30 min bei RT gerührt, anschließend mit 195 mg (1.06 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 mL einer 15% K₂CO₃-Lösung gegossen und zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet, unter verminderterem Druck eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 345 mg (52 % der Theorie)

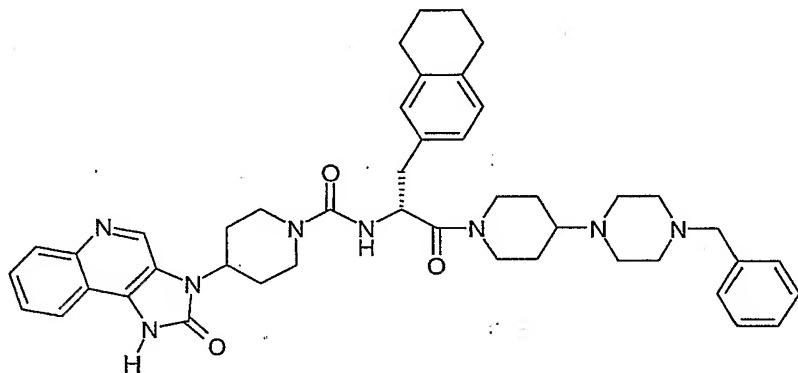
ESI-MS: $(M+H)^+$ 677

R_f : 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Entsprechend wurde erhalten:

Beispiel 55

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(R)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



Ausbeute: 50 % der Theorie

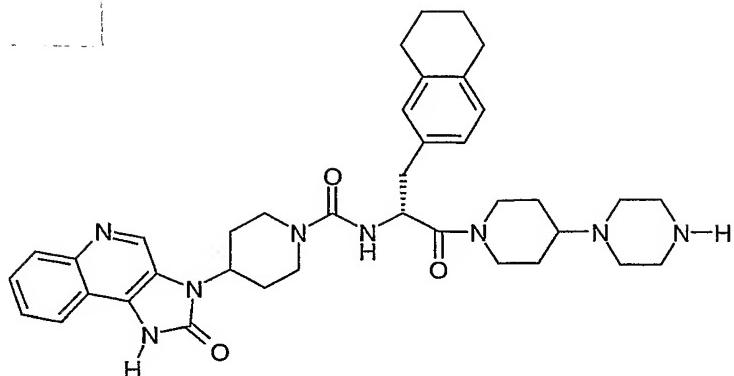
ESI-MS: $(M+H)^+$ 753

R_f : 0.49 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 56



4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(R)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



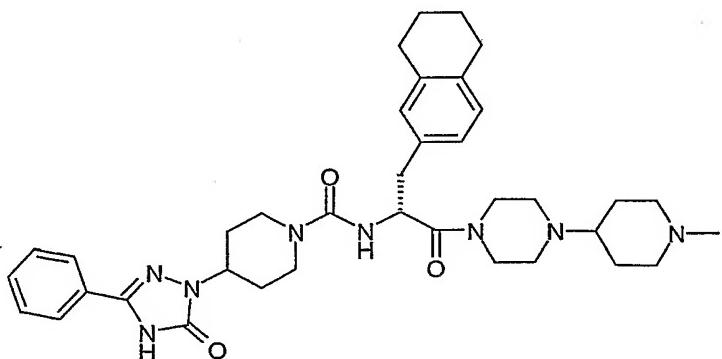
Eine Lösung von 300 mg (0.40 mmol) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid in 10 mL MeOH wurde in Gegenwart von 30 mg Pd/C (10%) bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter verminderterem Druck eingeengt und getrocknet.

Ausbeute: 80 mg (30 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 665

Beispiel 57

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



57a) (*R*)-2-{{[4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 15 mL THF, 0.830 g (3.4 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester und 0.63 g (3.8 mmol) CDT wurde 1 Stunde im Eisbad und 1 h bei RT gerührt. Dann wurde 0.83 g (3.4 mmol) 5-Phenyl-2-piperidin-4-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-on zugegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand mit 15% K₂CO₃-Lösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1.50 g (86 % der Theorie)

ESI-MS: (M-H)⁺ 516

R_f: 0.34 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

57b) (*R*)-2-{{[4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 54b) aus 1.50 g (2.9 mmol) (*R*)-2-{{[4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäureethylester.

Ausbeute: 0.80 g (56 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 490

R_f: 0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

57c) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 54c) aus 300 mg (0.61 mmol) (*R*)-2-{{[4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-3-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-propionsäure und 120 mg (0.66 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin.

Ausbeute: 150 mg (37 % der Theorie)

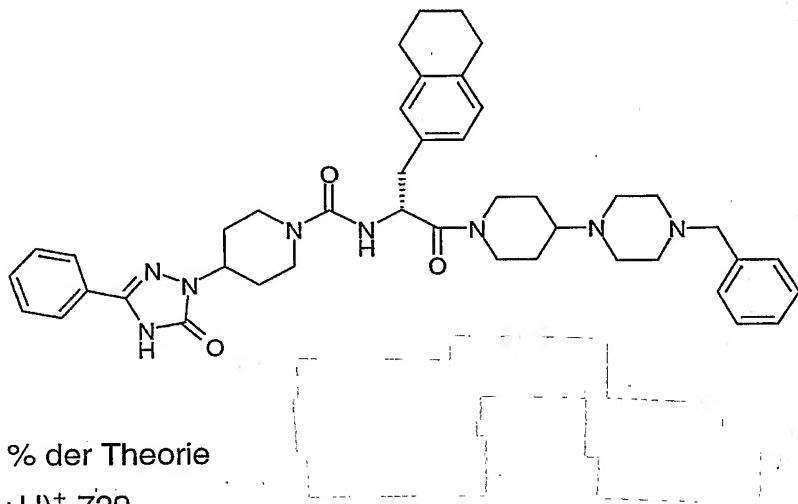
ESI-MS: (M+H)⁺ 653

R_f: 0.41 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Entsprechend wurde erhalten:

Beispiel 58

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



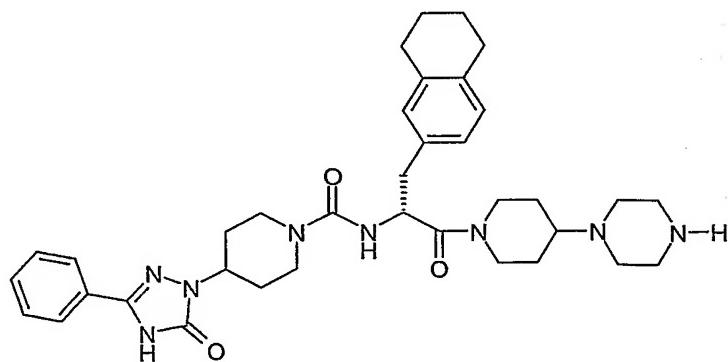
Ausbeute: 25 % der Theorie

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 729

R_f : 0.54 ((Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 59

4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid



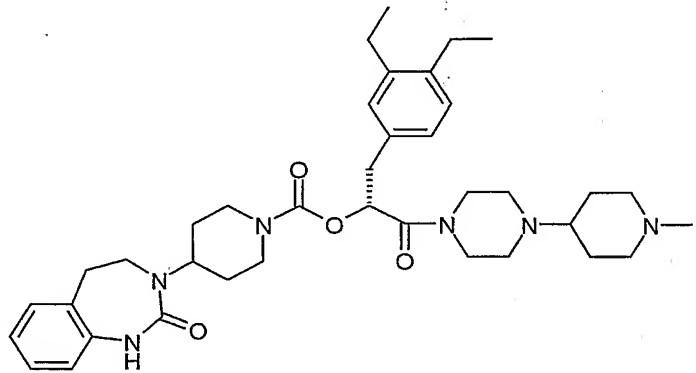
Eine Lösung von 80 mg (0.11 mmol) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(R)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid in 10 mL MeOH wurde in Gegenwart von 10 mg Pd/C (10%) bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter verminderterem Druck eingeengt und getrocknet.

Ausbeute: 15 mg (22 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 641

Beispiel 60

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester



60a) (R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Zu einer eisgekühlten Mischung aus 2.0 g (7.8 mmol) (R)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäure in 60 mL 0.5 M H₂SO₄ wurde eine Lösung von 3.2 g (47 mmol) Natriumnitrit in 20 mL Wasser langsam unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h unter Eiskühlung und 3 Tage bei RT gerührt, mit 80 mL Diethylether versetzt, kräftig gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 80 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde über

Kieselgel chromatographisch gereinigt und die Produktfraktionen unter verminderter Druck eingeengt.

Ausbeute: 0.64 g (37 % der Theorie)

ESI-MS: (M-H)⁻ 221

60b) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäurebenzylester

0.64 g (2.9 mmol) (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure wurde in 10 mL MeOH und 1 mL Wasser gelöst und durch Zugabe von 20% Cs₂CO₃-Lösung auf einen pH-Wert von 7.0 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt, der Rückstand in 10 mL DMF aufgenommen und die Lösung erneut unter verminderter Druck eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in 10 mL DMF aufgenommen und die eisgekühlte Lösung unter Argonatmosphäre mit 0.34 mL (2.9 mmol) Benzylbromid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Eisbadkühlung und zwei Tage bei RT gerührt, anschließend mit 10 mL Wasser versetzt und zweimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, eingeengt und über Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.67 g (74 % der Theorie)

ESI-MS: (M-H)⁻ 311

R_f: 0.40 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2)

60c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.5 g (10.2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on und 2.6 mL (14.9 mmol) Ethyldiisopropylamin in 75 mL DCM wurden 6 g (12.1 mmol) Phosgen (20 Gewichtsprozent in Toluol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Man ließ auf RT erwärmen, engte i.vac. auf ca. 50 mL ein und filtrierte über Kieselgel ab, wusch dieses mit 200 mL DCM/EtOAc (1:1) und engte die vereinigten Filtrate erneut i.vac. ein. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrührt, abgesaugt und i.vac. getrocknet.

Ausbeute: 2.42 g (77% der Theorie)

R_f = 0.43 (Kieselgel, DCM/EtOAc 1:1)

60d) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-benzylloxycarbonyl-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethylester

Zu einer eisgekühlten Mischung aus 600 mg (1.9 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionsäurebenzylester und 40 mL THF wurden 87 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid (55% in Mineralöl) zugegeben, 30 min bei RT gerührt, im Eisbad gekühlt und 660 mg (2.1 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonylchlorid in 20 mL THF innerhalb von 10 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 30 min unter Eiskühlung und 1 h bei RT gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und über Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.36 g (32 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 584

R_f : 0.56 (Kieselgel, EtOAc/Cyc 2:1)

60e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-carboxy-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl ester

Eine Mischung aus 350 mg (0.60 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-benzyloxycarbonyl-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethylester und 30 mL MeOH wurde in Gegenwart von 50 mg Pd/C (5%) bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 0.30 g (100 % der Theorie)

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 494

Retentionszeit (HPLC): 8.97 min (Methode A)

60f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl ester

Eine Mischung aus 150 mg (0.30 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl ester, 98 mg (0.30 mmol) TBTU, 0.2 mL (1.1 mmol) Ethyldiisopropylamin und 15 mL THF sowie 3 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt, anschließend mit 56 mg (0.30 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin versetzt und 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 mL einer halbgesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und der

Rückstand über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

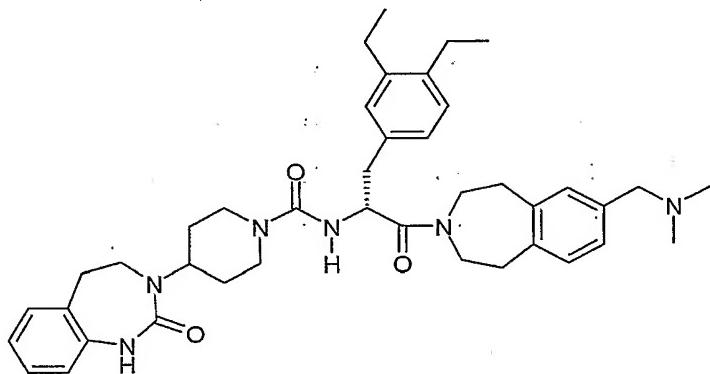
Ausbeute: 39 mg (20 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 659

R_f : 0.37 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

Beispiel 61

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoethyl]-amid



61a) 1-(7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2,2,2-trifluoroethanon

Zu einer Lösung von 4.5 g (16.59 mmol) 3-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-carbaldehyd in 150 mL THF wurden 11.7 mL (23.4 mmol) einer 2 M Dimethylamin-Lösung in THF zugegeben und die Lösung mit 1 mL Eisessig auf pH 5 gebracht. Nach 30 min wurden 4.62 g (21.79 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde vorsichtig mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, 30 min nachgerührt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 4.5 g (90% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 301$
 $R_f = 0.76$ (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

61b) Dimethyl-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-ylmethyl)-amin

Zu einer Lösung von 4.5 g (14.98 mmol) 1-(7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2,2,2-trifluor-ethanon in 50 mL MeOH wurden 50 mL Wasser und 8.5 g (61.51 mmol) K₂CO₃ gegeben und das Reaktionsgemisch 72 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeengt, der Rückstand mit DCM versetzt, von unlöslichen Bestandteilen filtriert und i.vac. eingeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt in Form eines hellbraunen Öles.

Ausbeute: 2.9 g (95% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 205$

$R_f = 0.39$ (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

61c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

Herstellung analog Beispiel 34 aus (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und Dimethyl-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-ylmethyl)-amin.

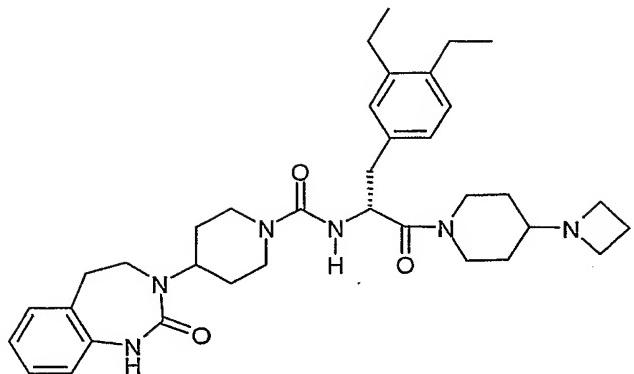
Ausbeute: 45 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+ 679$

$R_f : 0.56$ (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 62

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



62a) 4-Azetidin-1-yl-1-benzyl-piperidin

Zu der gerührten Mischung aus 3.0 mL (16.5 mmol) 1-Benzyl-4-piperidon, 1.0 g (17.5 mmol) Azetidin und 100 mL DCM wurden 1.0 mL (17.5 mmol) Eisessig zugegeben. Anschließend wurde unter Eisbadkühlung 6.0 g (39.5 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid portionenweise innerhalb einer Stunde zugegeben und weitere 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase getrocknet, unter verminderter Druck eingeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 3.2 g (84 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 231

R_f: 0.57 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

62b) 4-Azetidin-1-yl-piperidin

3.2 g (13.9 mmol) 4-Azetidin-1-yl-1-benzyl-piperidin gelöst in 50 mL MeOH wurden im Autoklaven in Gegenwart von 0.5 g Pd/C (10%) bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösemittel unter verminderter Druck entfernt.

Ausbeute: 1.9 g (98 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 141

R_f: 0.19 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 75:25:5)

62c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(R)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid

Herstellung analog Beispiel 34 aus (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 4-Azetidin-1-yl-piperidin.

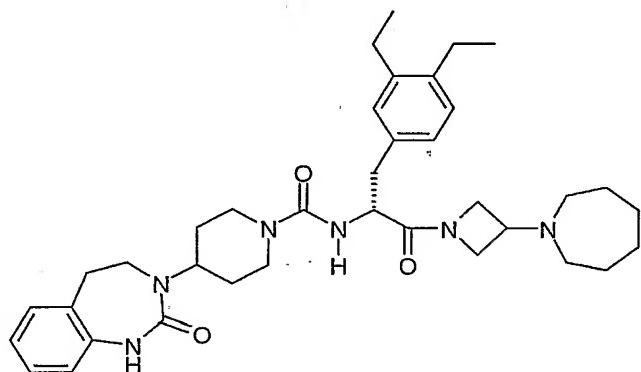
Ausbeute: 36 % der Theorie

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 615

R_f : 0.53 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 63

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(3-azepan-1-yl-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Herstellung analog Beispiel 34 aus (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 1-Azetidin-3-yl-perhydro-azepin.

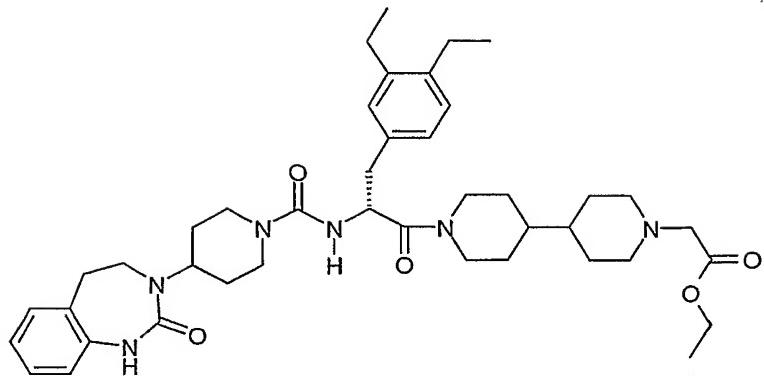
Ausbeute: 37 % der Theorie

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 629

R_f : 0.66 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 64

[1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester



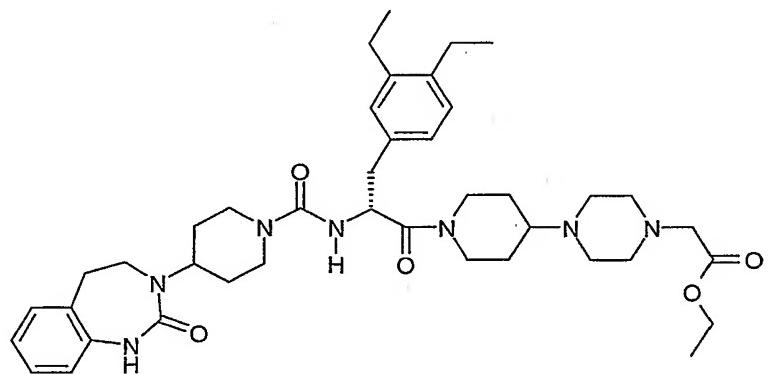
Herstellung analog Beispiel 34 aus (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäureethylester

Ausbeute: 42 % der Theorie

ESI-MS: (M+H)⁺ 729

Beispiel 65

{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester



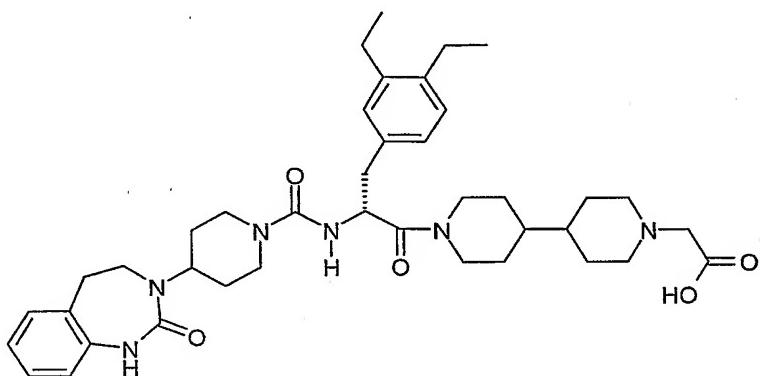
Herstellung analog Beispiel 34 aus (*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester

Ausbeute: 33 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 730

Beispiel 66

[1'-(*(R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure



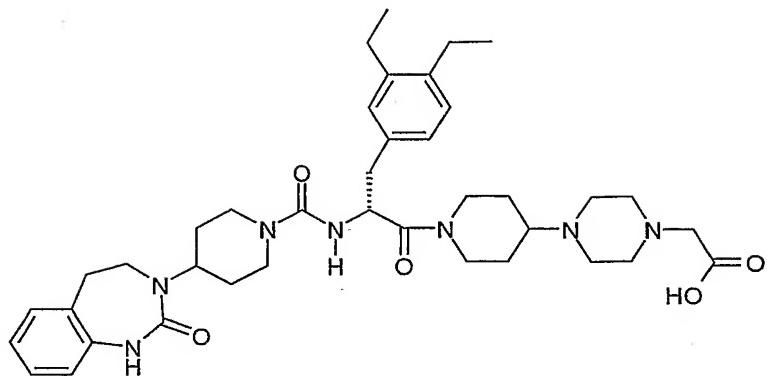
Eine Mischung aus 150 mg (0.21 mmol) [1'-(*(R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester, 20 mL THF und 2.5 mL 0.1 M NaOH wurde 12 h bei RT gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und durch Zugabe von 0.1 M HCl der pH der Reaktionsmischung exakt auf 7.0 eingestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 139 mg (90 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 701

Beispiel 67

{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure



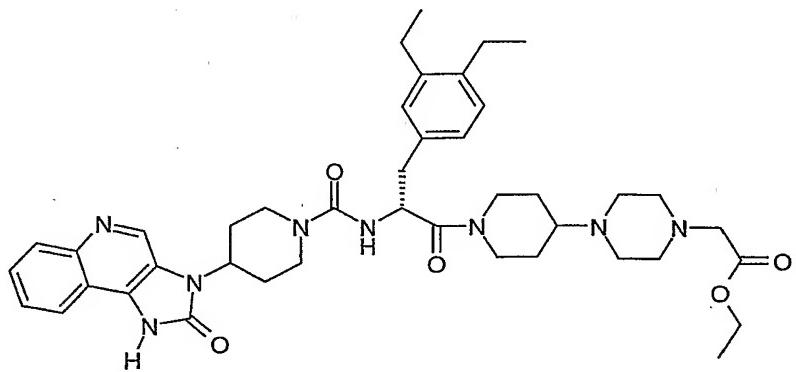
Herstellung analog Beispiel 66 aus {4-[1-((R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester

Ausbeute: 99 % der Theorie

ESI-MS: (M+H)⁺ 702

Beispiel 68

{4-[1-((R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester



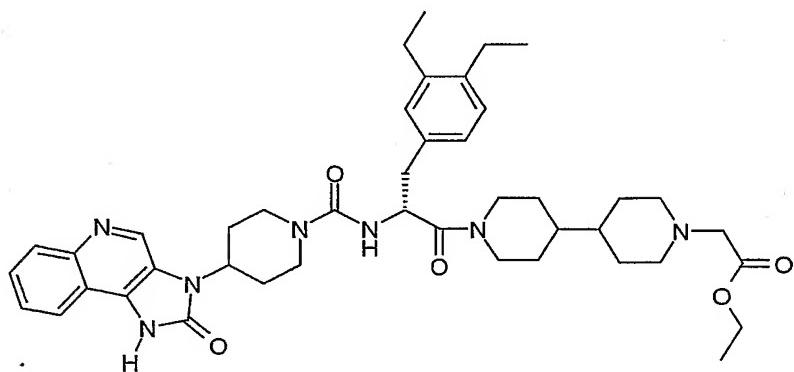
Herstellung analog Beispiel 1i) aus 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-2-on und (4-{1-[(R)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-4-yl}-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester

Ausbeute: 64 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 753

Beispiel 69

[1'-(*(R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester



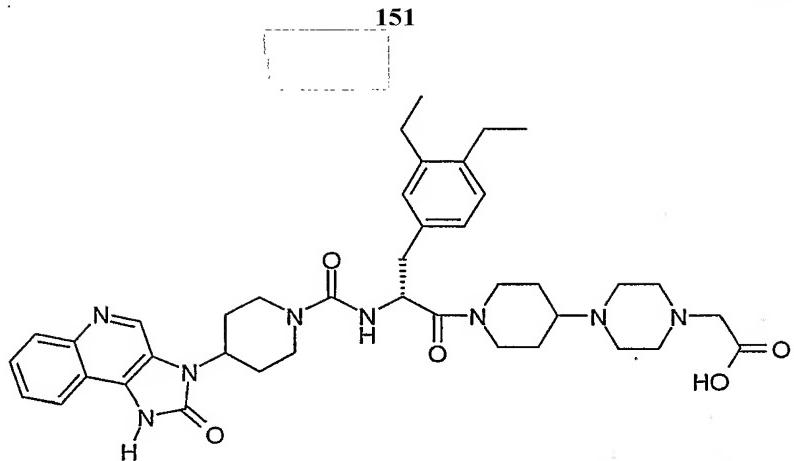
Herstellung analog Beispiel 1i) aus 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-on und {1'-[*(R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propionyl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäureethylester

Ausbeute: 49 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 752

Beispiel 70

{4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure



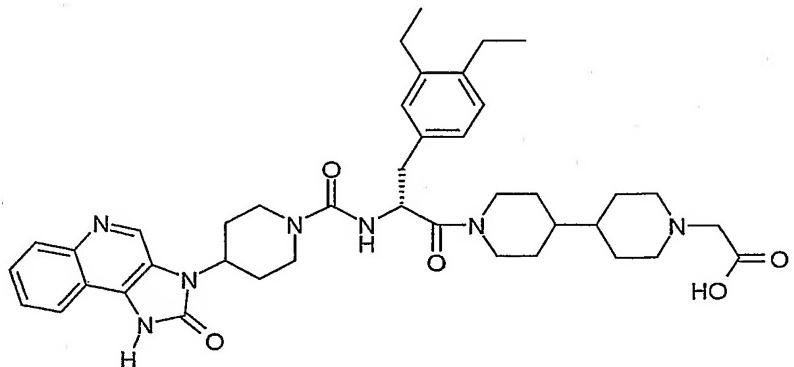
Herstellung analog Beispiel 66 aus {4-[1-((R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester

Ausbeute: 42 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 725

Beispiel 71

[1'-((R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure



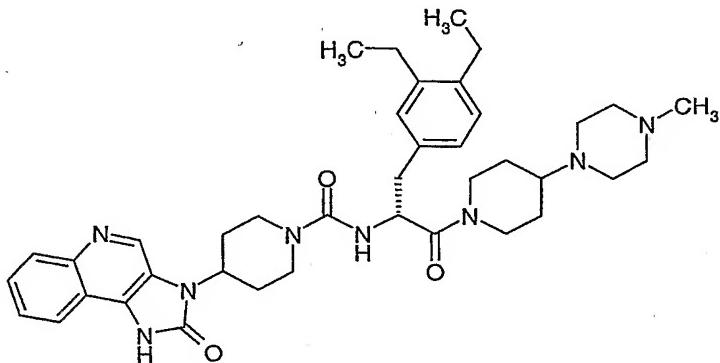
Herstellung analog Beispiel 66 aus [1'-((R)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester

Ausbeute: 69 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 724

Beispiel 72

4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)\text{-}piperidin-1-yl]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}}\text{-amid}$



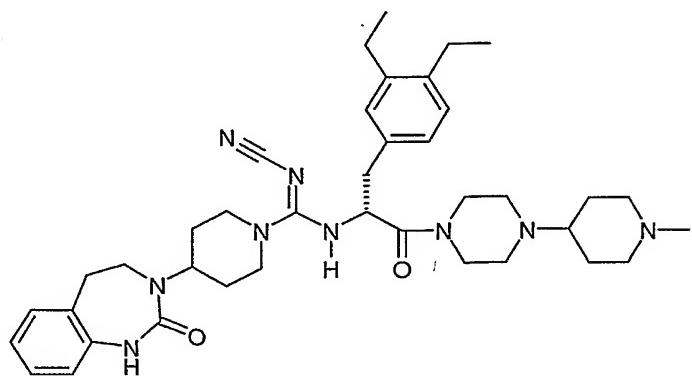
Herstellung analog Beispiel 17) aus (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on und 3-Piperidin-4-yl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-2-on

Ausbeute: 25 % der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+$ 681

Beispiel 73

N-[1- $\{(R)\text{-}1\text{-(3,4-Diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)\text{-}piperazin-1-yl]\text{-}2\text{-oxo-ethylamino}\}}\text{-}1\text{-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)\text{-}piperidin-1-yl]\text{-}meth-(Z)\text{-yliden}\}]$ -cyanamid



Eine Mischung aus 390 mg (1.01 mmol) (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan-1-on, 270 mg (1.01 mmol) Diphenylcyano-carbonimidat und 50 mL DCM wurde 4 h bei RT gerührt und unschliessend unter verminderem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit 30 mL Acetonitril und 270 mg (1.10 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on versetzt und 14 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderem Druck eingeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingeengt, der Rückstand mit PE verrieben und abgesaugt.

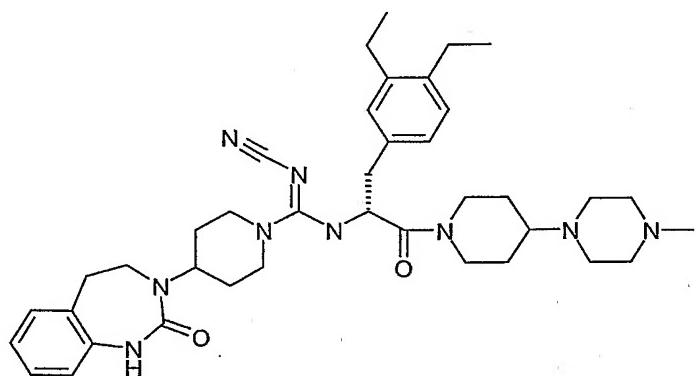
Ausbeute: 200 mg (29 % der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ 682

R_f: 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 74

N-[1-{(R)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yliden]-cyanamid



Herstellung analog Beispiel 73 aus 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d][1,3]diazepin-2-on und (*R*)-2-Amino-3-(3,4-diethyl-phenyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-propan-1-on

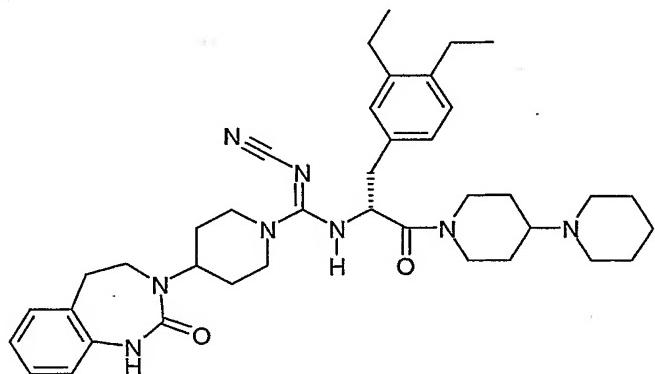
Ausbeute: 26 % der Theorie

ESI-MS: (M+H)⁺ 682

R_f: 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 75

N-[1-[(*R*)-2-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(*Z*)-yilden]-cyanamid



Herstellung analog Beispiel 73 aus 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*d*][1,3]diazepin-2-on und (*R*)-2-Amino-1-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-3-(3,4-diethyl-phenyl)-propan-1-on

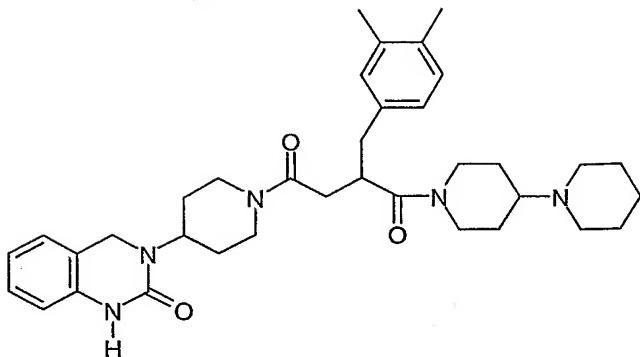
Ausbeute: 15 % der Theorie

ESI-MS: (*M*+*H*)⁺ 667

R_f: 0.49 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 76

1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-dimethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

76a) 4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester

Zu der Lösung aus 8.80 mL (34.0 mmol) 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butylester in 140 mL THF wurde unter Eiskühlung 1.56 g (35.7 mmol) Natriumhydrid (55% in Mineralöl) portionenweise zugegeben und das Gemisch 1 h gerührt.

Anschließend wurde 6.5 g (32.6 mmol) 4-Bromomethyl-1,2-dimethyl-benzol gelöst in 70 mL THF langsam zu der eisgekühlten Mischung zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderterem Druck eingeengt, der Rückstand mit 20% Zitronensäure-Lösung versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und unter verminderterem Druck eingeengt.

Ausbeute: 11.6 g (91 % der Theorie)

R_f : 0.6 (Kieselgel, PE/EtOAc/Eisessig 8:2:0.5)

76b) 4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure

Eine Mischung aus 11.6 g (29.5 mmol) 4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester und 100 mL DCM wurde mit 20 mL TFA versetzt, das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt und unter verminderterem Druck eingeengt.

Ausbeute: 10.0 g (100 % der Theorie)

Rf : 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc/Eisessig 8:2:0.5)

76c) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester

Eine Mischung aus 10.0 g (29.7 mmol) 4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure, 10.5 g (32.7 mmol) TBTU, 4.2 g (30.5 mmol) HOBr, 5.8 mL (32.4 mmol) Ethyldiisopropylamin, 270 mL THF und 30 mL Wasser wurde 15 min bei RT gerührt und anschließend mit 7.6 g (32.9 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on

versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei RT gerührt und unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit 150 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung verrührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 15.6 g (96 % der Theorie)

R_f: 0.77 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

76d) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Eine Lösung von 15.5 g (28.2 mmol) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester in 100 mL EtOH wurde mit 11.2 g (169.7 mmol) KOH gelöst in 150 mL Wasser versetzt und das Gemisch für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 11.2 g (169.7 mmol) KOH gelöst in 150 mL Wasser wurde nochmals 5 h unter Rückfluss erhitzt, dann mit 150 mL Wasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Der Filterkuchen wurde in 500 mL Wasser gelöst, zweimal mit je 100 mL EtOAc gewaschen und durch Zugabe von konz. HCl auf pH 4 eingestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 6.7 g (53 % der Theorie)

R_f: 0.18 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

76e) 1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-dimethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

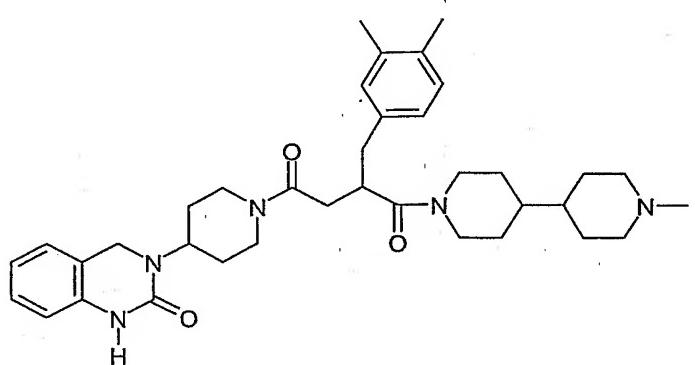
Eine Mischung aus 0.9 g (2.0 mmol) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure, 0.71 g (2.2 mmol) TBTU, 0.28 g (2.1 mmol) HOBr, 0.39 mL (2.2 mmol) Ethyldiisopropylamin, 45 mL THF und 5 mL Wasser wurde 10 min bei RT gerührt, mit 0.37 g (2.1 mmol) [1,4']Bipiperidinyl versetzt und weitere 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und dreimal mit DCM/MeOH (95:5) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, unter verminderter Druck eingeengt und über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Die Produktfraktionen wurden unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 0.6 g (50 % der Theorie)

R_f : 0.52 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 77

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



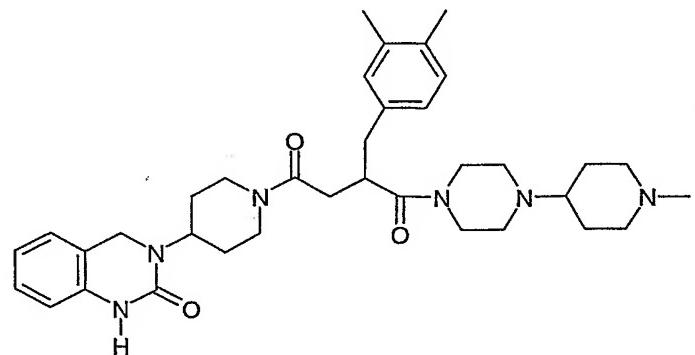
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl

Ausbeute: 33 % der Theorie

R_f : 0.36 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 78

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



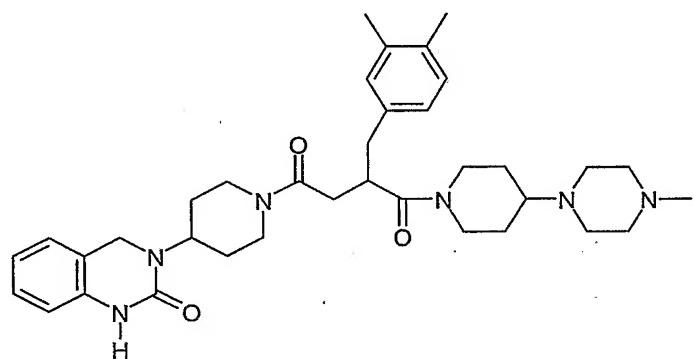
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin.

Ausbeute: 27 % der Theorie

R_f : 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 79

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



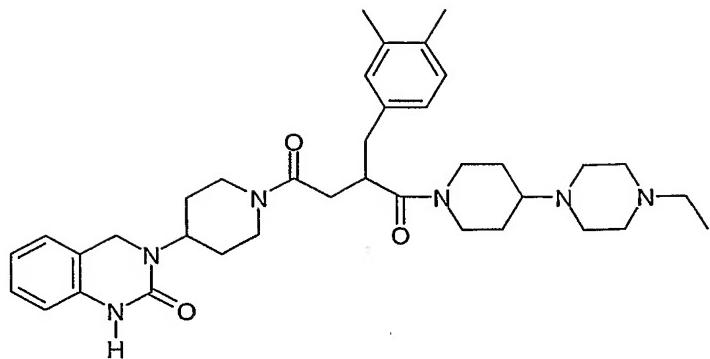
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Ausbeute: 33 % der Theorie

R_f : 0.53 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 80

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



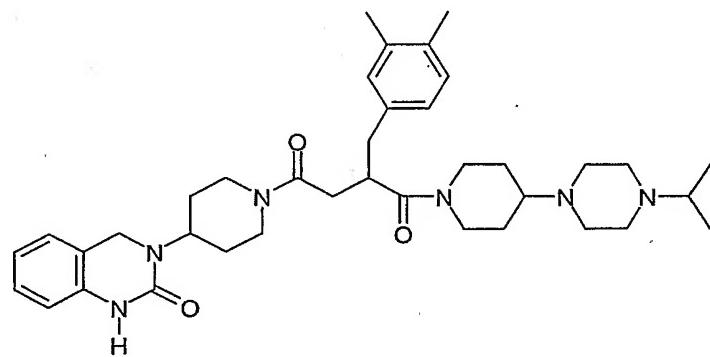
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Ethyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Ausbeute: 29 % der Theorie

R_f : 0.61 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 81

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



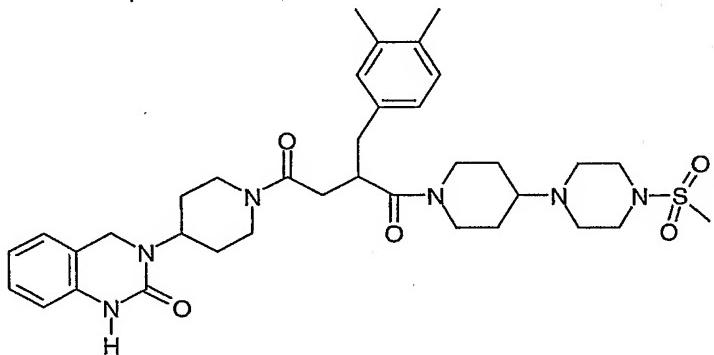
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Isopropyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Ausbeute: 18 % der Theorie

R_f : 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 82

2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



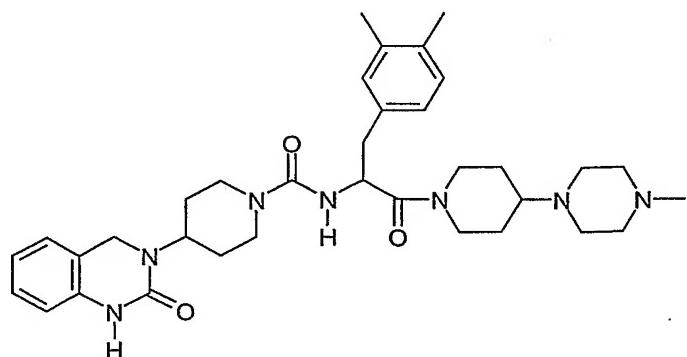
Herstellung analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methansulfonyl-4-piperidin-4-yl-piperazin.

Ausbeute: 45 % der Theorie

R_f: 0.65 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 83

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(3,4-dimethylbenzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



83a) 2-Amino-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-propionsäureethylester

Eine Mischung aus 18.6 g (93.5 mmol) 4-Bromomethyl-1,2-dimethyl-benzol, 25.0 g (93.5 mmol) (Benzhydrylidien-amino)-essigsäureethylester, 3.29 g (10.0 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 41.3 g (250 mmol) $K_2CO_3 \times 1.5 H_2O$ und 600 mL Acetonitril wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat unter verminderter Druck eingeengt, der Rückstand mit 500 mL Diethylether aufgenommen und unter kräftigem Rühren mit 250 mL halbkonz. HCl versetzt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert und durch Zugabe von festem $NaHCO_3$ neutralisiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 200 mL EtOAc ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verminderter Druck eingeengt.

Ausbeute: 11.3 g (55 % der Theorie)

R_f : 0.62 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

83b) 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester

Zu der im Eisbad gekühlten Lösung aus 11.0 g (49.7 mmol) 2-Amino-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-propionsäureethylester in 250 mL THF wurden 10.0 g (57.9 mmol) CDT zugegeben, 1 h unter Eisbadkühlung und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde 12.7 g (54.7 mmol) 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on zugegeben, das Reaktionsgemisch 2.5 h unter Rückfluss erhitzt und unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und EtOAc verteilt und die wässrige Phase noch zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter verminderter Druck eingeengt.

Ausbeute: 17.5 g (74 % der Theorie)

R_f : 0.6 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

83c) 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure

17.5 g (36.6 mmol) 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester gelöst in 100 mL MeOH wurde mit 200 mL 1 M NaOH versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat dreimal mit *tert*-Butylmethylether gewaschen und mit 200 mL 1

M HCl versetzt. Die Wasserphase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet, filtriert und unter verminderterem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben, abgesaugt, mit Diethylether ausgerührt und im Umlufttrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

Ausbeute: 6.0 g (36 % der Theorie)

83d) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Zu der Mischung aus 1.15 g (2.55 mol) 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 100 mL THF wurde 0.90 g (2.80 mmol) TBTU, 0.35 g (2.55 mol) HOBt, 0.49 mL (2.80 mmol) Ethyldiisopropylamin zugegeben und das Gemisch 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde 20 mL DMF zugegeben, 15 min gerührt und mit 0.49 g (2.65 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, unter verminderterem Druck eingeengt und der Rückstand mit 70 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verminderterem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt, die Produktfraktionen unter verminderterem Druck eingeengt, mit Diethylether verrieben und abgesaugt.

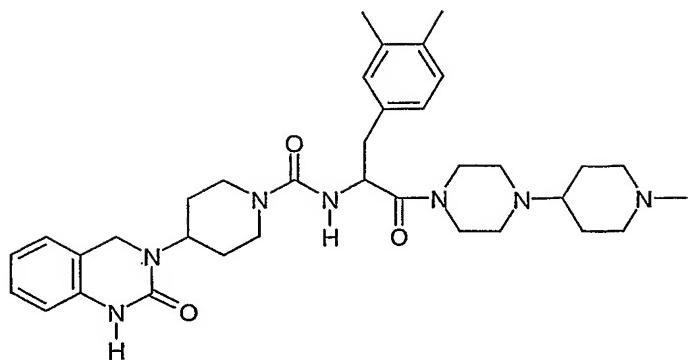
Ausbeute: 0.45 g (29 % der Theorie)

EI-MS (M)⁺ 615

R_f: 0.49 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 84

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



Herstellung analog Beispiel 83d) aus 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

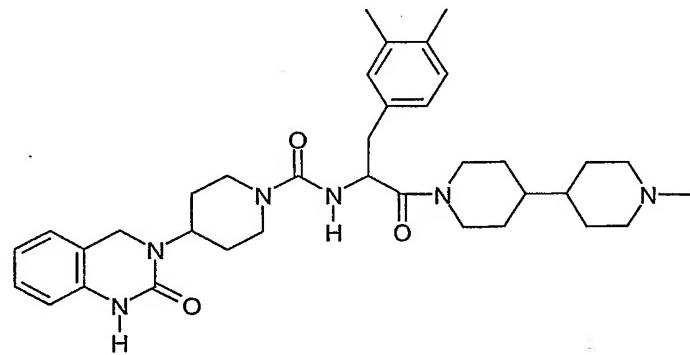
Ausbeute: 19 % der Theorie

EI-MS (M)⁺ 615

R_f: 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 85

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(3,4-dimethylbenzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid



Herstellung analog Beispiel 83d) aus 3-(3,4-Dimethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionsäure und 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl.

Ausbeute: 35 % der Theorie

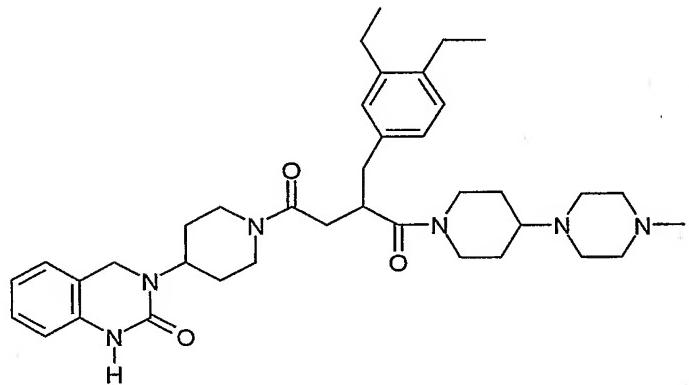
EI-MS (M)⁺ 614

R_f : 0.42 (Kieselgel, DCM/MeOH/Cyc/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 86



2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



86a) 4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester

Hergestellt analog Beispiel 76a) aus 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure- 4-*tert*-butylester und 4-Bromomethyl-1,2-diethyl-benzol.

Ausbeute: 97 % der Theorie

R_f : 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

86b) 4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76b) aus -(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure-*tert*-butylester.

Ausbeute: 100 % der Theorie

86c) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester

Hergestellt analog Beispiel 76c) aus 4-(3,4-Diethyl-phenyl)-3,3-bis-ethoxycarbonyl-butansäure und 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1H-chinazolin-2-on.

Ausbeute: 50 % der Theorie

R_f : 0.6 (Kieselgel, EtOAc)

86d) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76d) aus -(3,4-Diethyl-benzyl)-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester

Ausbeute: 67% der Theorie

R_f : 0.6 (Kieselgel, PE/EtOAc/Eisessig 7:3:0.3)

86e) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Hergestellt analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

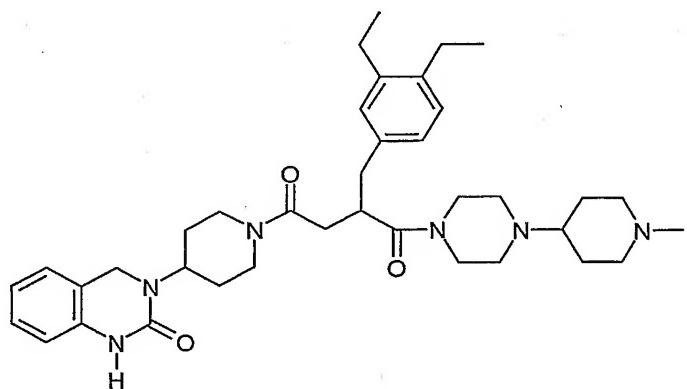
Ausbeute: 16 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 643

R_f : 0.3 (Kieselgel, MeOH)

Beispiel 87

2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Hergestellt analog Beispiel 76e) aus 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin.

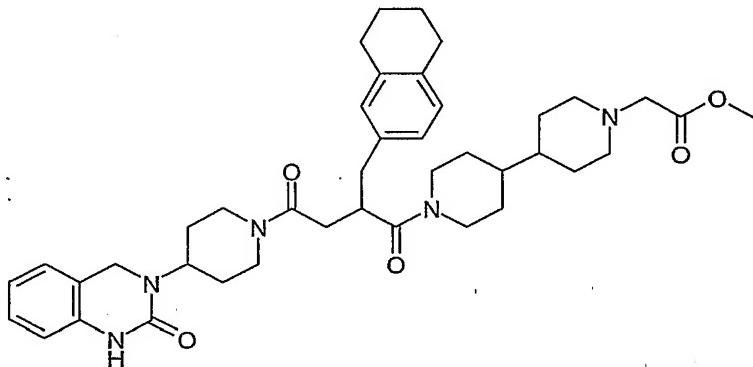
Ausbeute: 18 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 643

R_f : 0.15 (Kieselgel, MeOH/NH₃ 10:0.3)

Beispiel 88

{1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäuremethylester



88a) 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-butansäure-*tert*-butylester

Hergestellt analog Beispiel 76a) aus 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butyl-ester und 6-Bromomethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin.

Ausbeute: 66% der Theorie

88b) 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76b) aus 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-butansäure-*tert*-butylester

Ausbeute: 100 % der Theorie

88c) 2-{2-Oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-malonsäurediethylester

Hergestellt analog Beispiel 76c) aus 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-butansäure und 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on.

Ausbeute: 71% der Theorie

88d) 4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76d) aus 2-{2-Oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-malonsäurediethylester.

Ausbeute: 95% der Theorie

88e) {1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäuremethylester

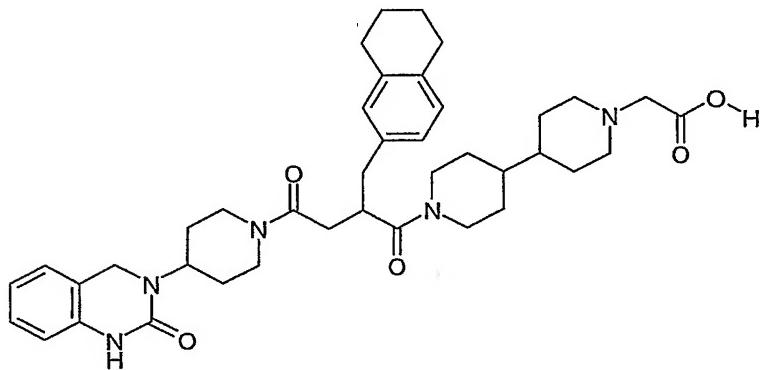
Hergestellt analog Beispiel 76e) aus 4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butansäure und [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäuremethylester.

Ausbeute: 6 % der Theorie

EI-MS: (M)⁺ 697

Beispiel 89

{1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäure



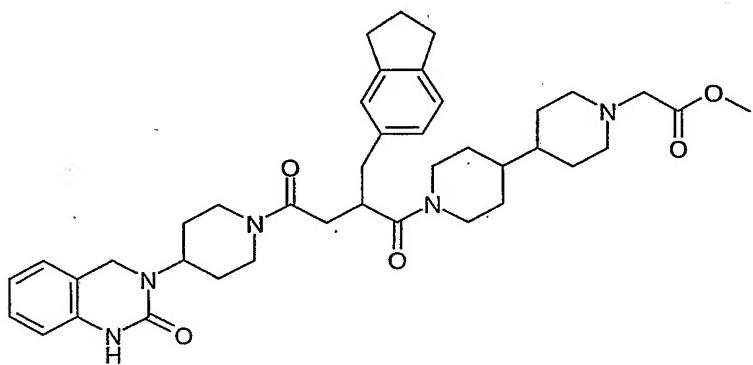
Herstellung analog Beispiel 66) aus {1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäuremethylester

Ausbeute: 17 % der Theorie

ESI-MS: ($M+H$)⁺ 684

Beispiel 90

(1'-{2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester



90a) 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-indan-5-yl-butansäure-*tert*-butylester

Hergestellt analog Beispiel 76a) aus 2-Ethoxycarbonyl-bernsteinsäure-4-*tert*-butyl ester und 5-Brommethyl-indan.

Ausbeute: 100 % der Theorie

90b) 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-indan-5-yl-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76b) aus 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-indan-5-yl-butansäure-*tert*-butylester

Ausbeute: 100 % der Theorie

90c) 2-Indan-5-ylmethyl-2-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-malonsäurediethylester

Hergestellt analog Beispiel 76c) aus 3,3-Bis-ethoxycarbonyl-4-indan-5-yl-butansäure und 3-Piperidin-4-yl-3,4-dihydro-1*H*-chinazolin-2-on.

Ausbeute: 61% der Theorie

90d) 2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 76d) aus 2-Indan-5-ylmethyl-2-[2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-malonsäurediethylester

Ausbeute: 100 % der Theorie

90e) (1'-(2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

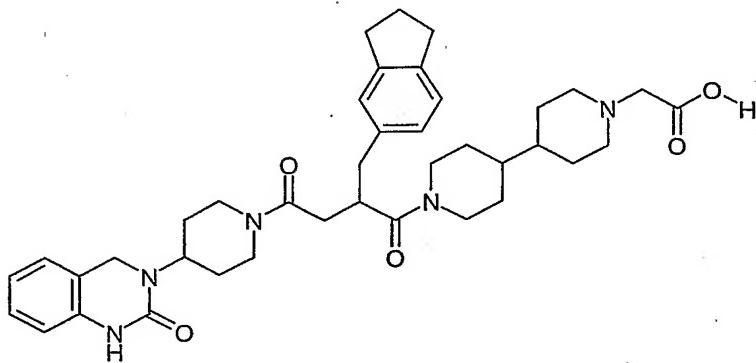
Hergestellt analog Beispiel 76e) aus und 2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und [4,4']Bipiperidinyl-1-yl-essigsäuremethylester.

Ausbeute: 5 % der Theorie

ESI-MS: (M+H)⁺ 684

Beispiel 91

((1'-(2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure



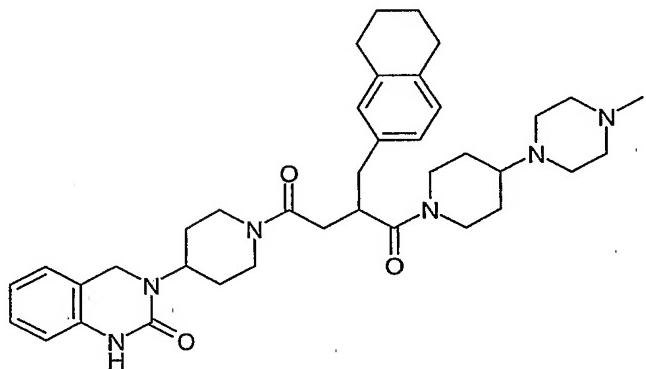
Herstellung analog Beispiel 66) aus (1'-(2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester

Ausbeute: 10 % der Theorie

ESI-MS: $(M+H)^+$ 670

Beispiel 92

1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion



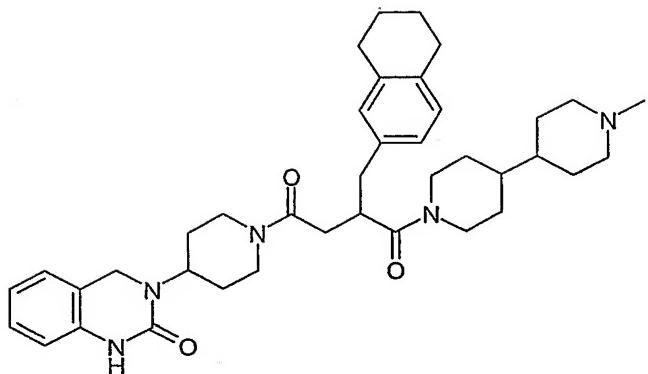
Hergestellt analog Beispiel 76e) aus 4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butansäure und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

Retentionzeit (HPLC): 6.0 min (Methode A)

Beispiel 93

1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion



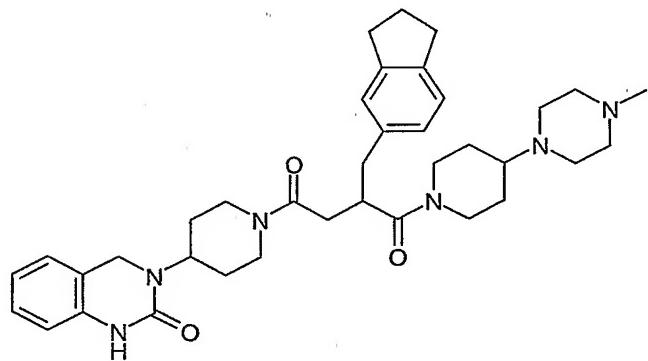
Hergestellt analog Beispiel 76e) aus 4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butansäure und 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl.

Ausbeute: 44 % der Theorie

Retentionszeit (HPLC): 6.5 min (Methode A)

Beispiel 94

2-Indan-5-ylmethyl-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



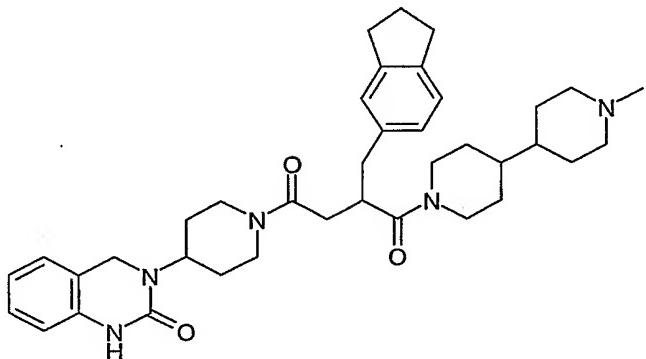
Hergestellt analog Beispiel 76e) aus und 2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin

Ausbeute: 51 % der Theorie

Retentionszeit (HPLC): 5.7 min (Methode A)

Beispiel 95

2-Indan-5-ylmethyl-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



Hergestellt analog Beispiel 76e) aus und 2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butansäure und 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl.

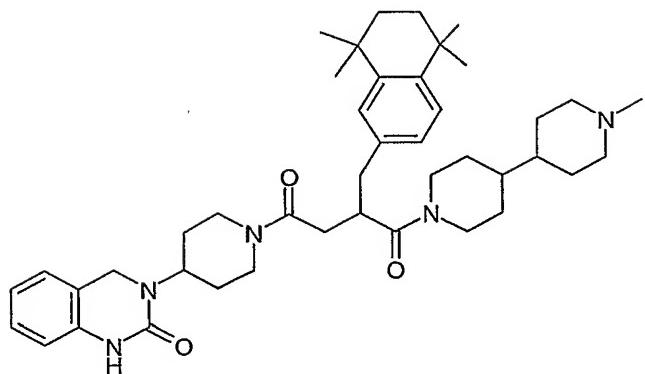
Ausbeute: 51 % der Theorie

Retentionszeit (HPLC): 6.2 min (Methode A)

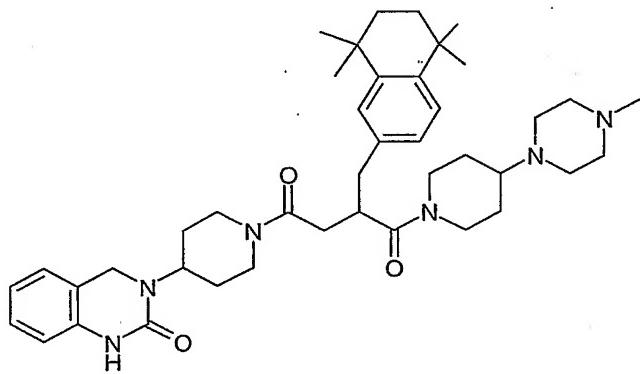
Mit den beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt werden:

Beispiel 96

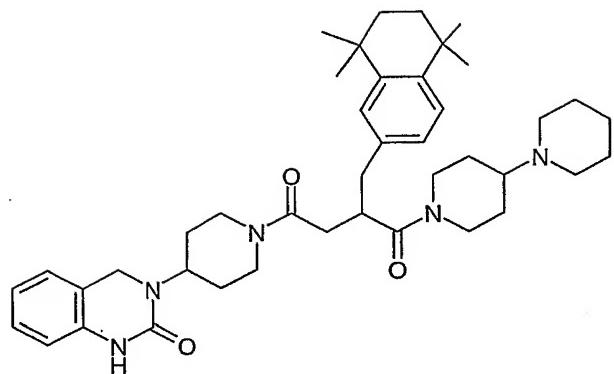
1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

Beispiel 97

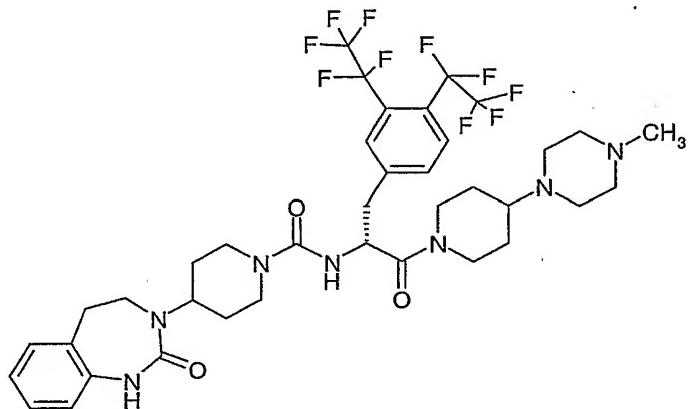
1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

Beispiel 98

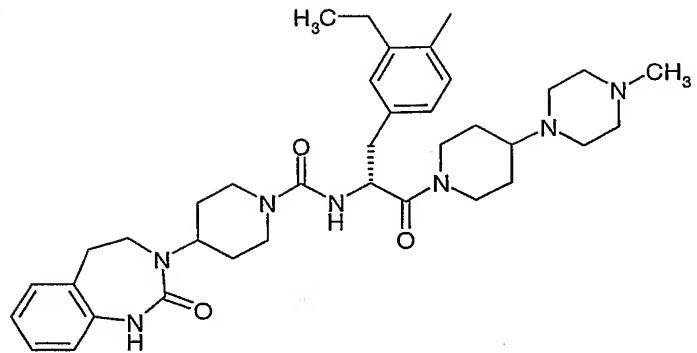
1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion

Beispiel 99

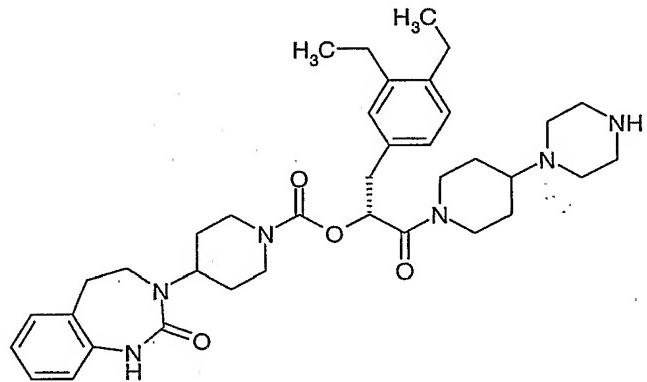
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3,4-bis-pentafluorethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Beispiel 100

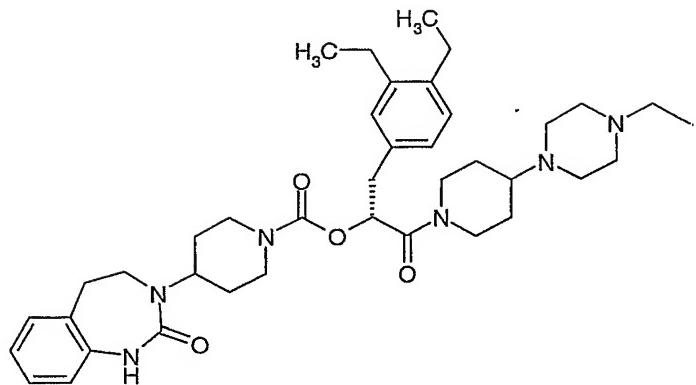
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {(*R*)-1-(3-ethyl-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Beispiel 101

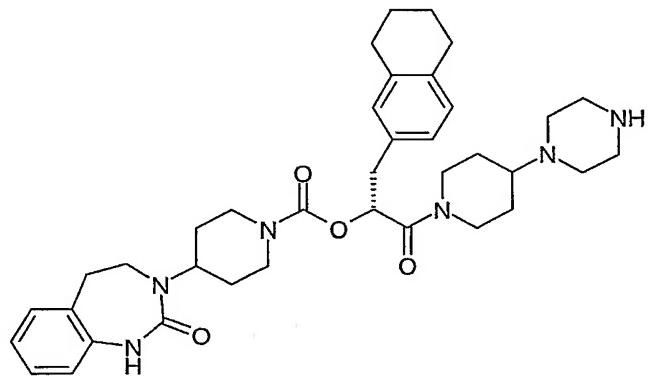
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester

Beispiel 102

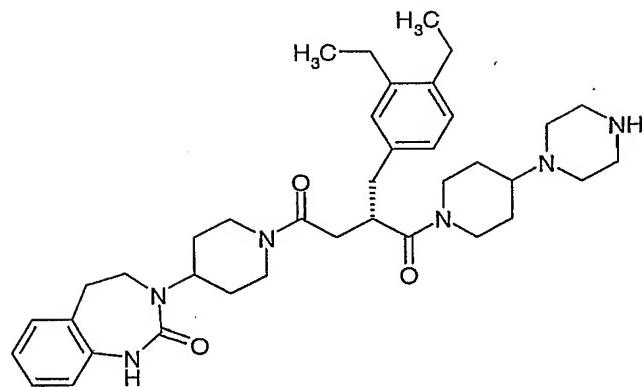
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Beispiel 103

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure (*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethylester

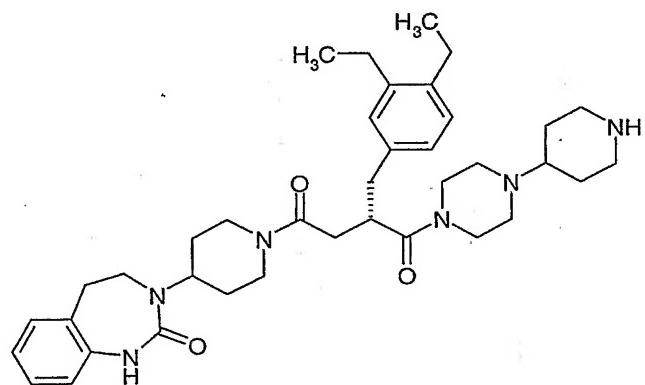
Beispiel 104

(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion



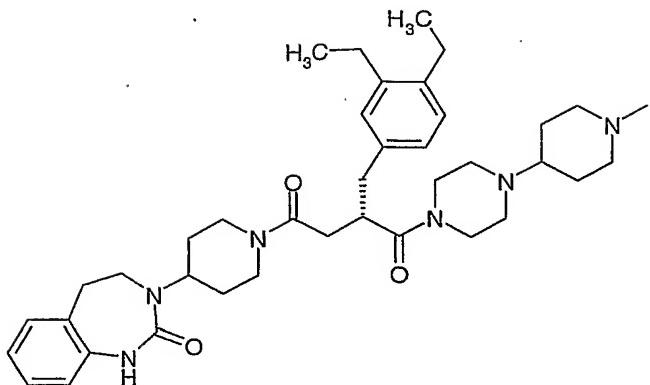
Beispiel 105

(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion

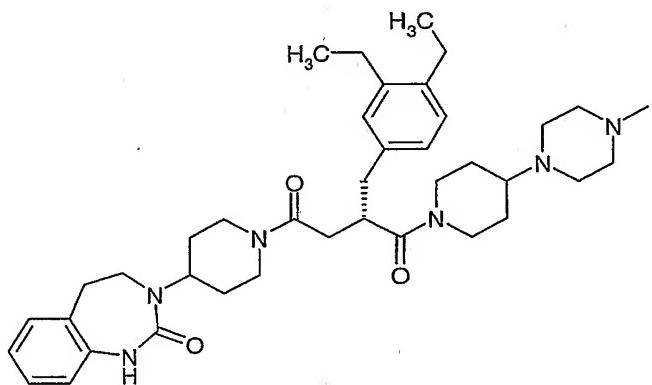


Beispiel 106

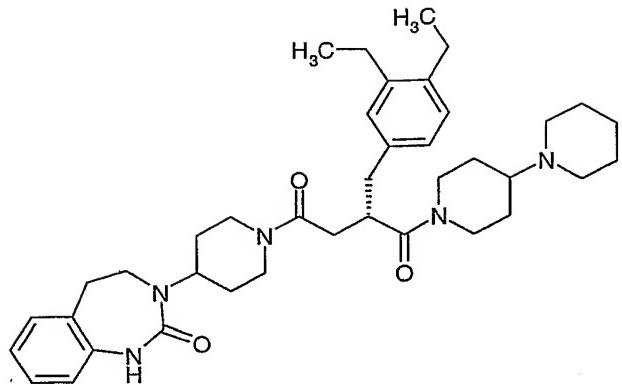
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Beispiel 107

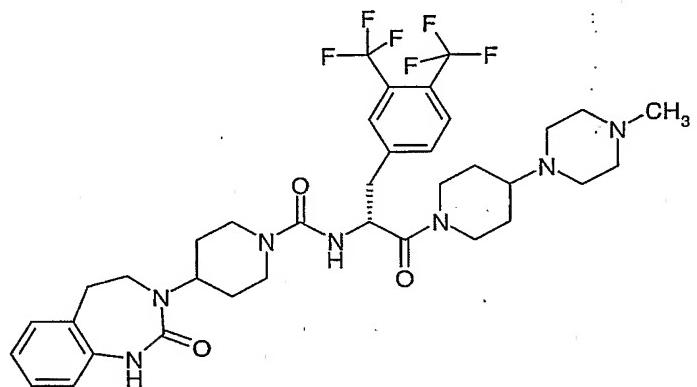
(S)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Beispiel 108

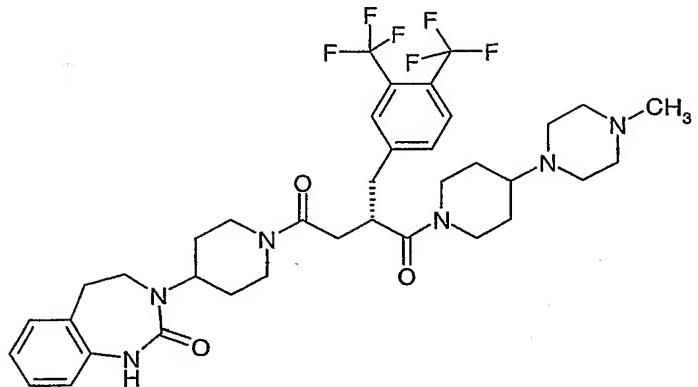
(S)-1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-diethylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)piperidin-1-yl]butan-1,4-dion

Beispiel 109

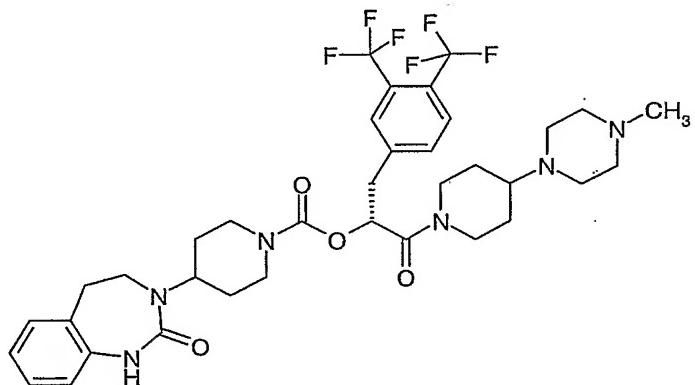
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {((R)-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid

Beispiel 110

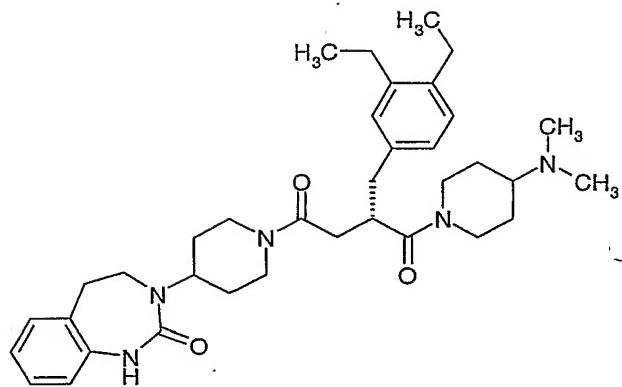
(S)-2-(3,4-Bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Beispiel 111

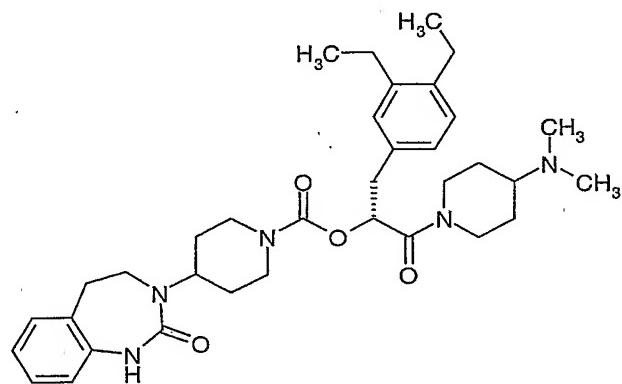
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Beispiel 112

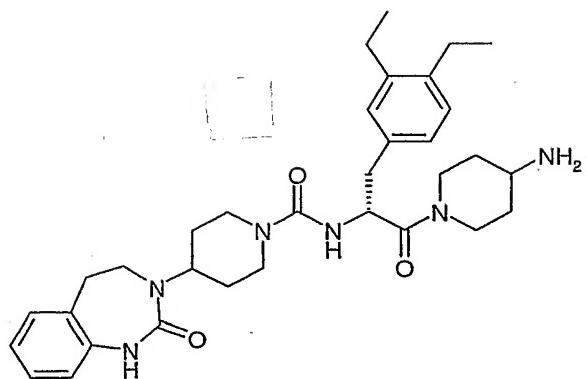
(*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion

Beispiel 113

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester

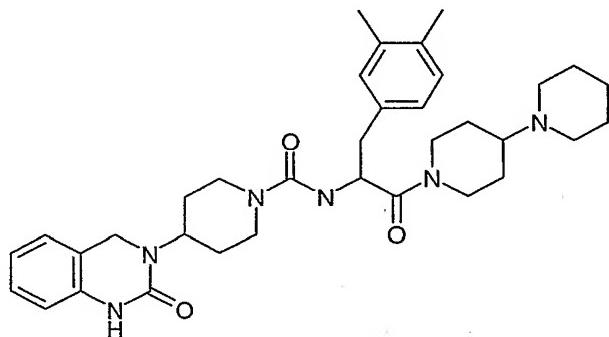
Beispiel 114

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [(*R*)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



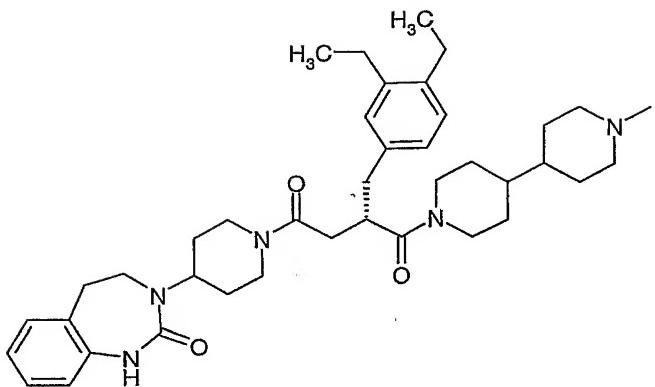
Beispiel 115

4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[1,4'bipiperidinyl-1'-yl]-1-(3,4-dimethylbenzyl)-2-oxoethyl]-amid

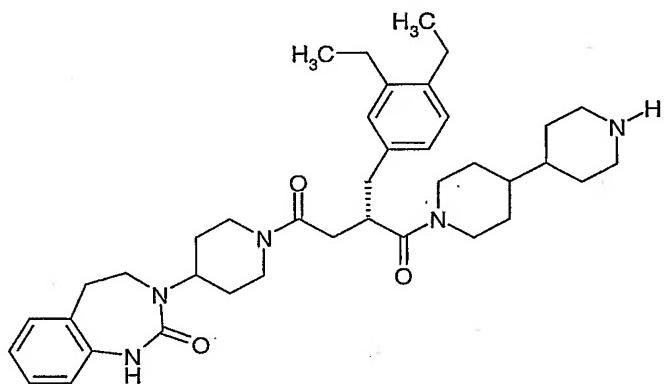


Beispiel 116

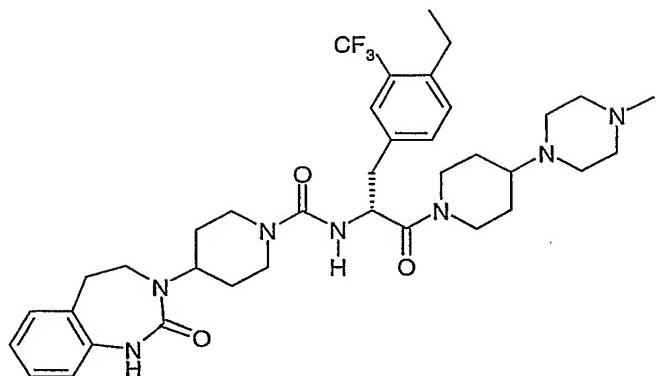
(S)-2-(3,4-Diethylbenzyl)-1-(1'-methyl-4,4'bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)piperidin-1-yl]butan-1,4-dion

Beispiel 117

(*S*)-1-(4,4'-Bipiperidinyl-1-yl)-2-(3,4-diethylbenzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)piperidin-1-yl]butan-1,4-dion

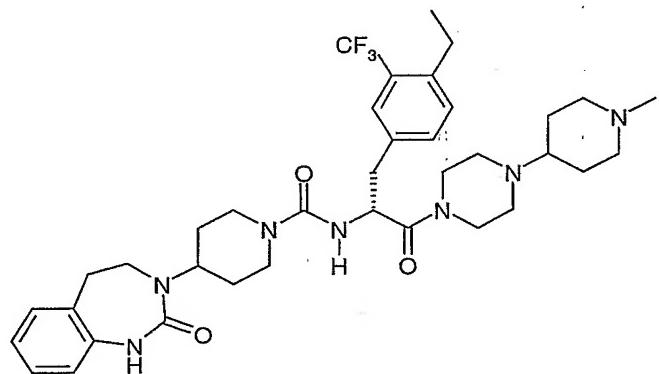
Beispiel 118

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-<{(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethylbenzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid



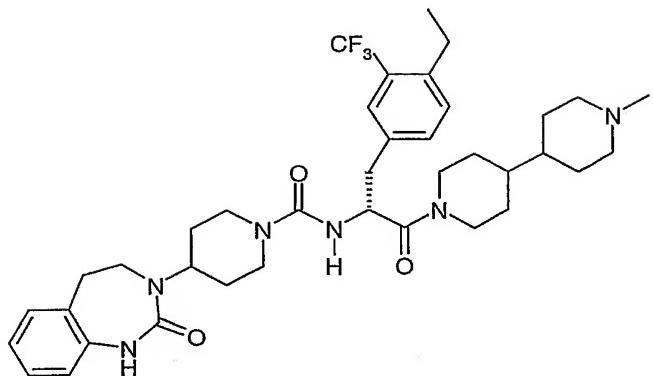
Beispiel 119

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-}(4\text{-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)\text{-}2\text{-}[4\text{-}(1\text{-methyl-piperidin-4-yl)\text{-}piperazin-1-yl]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}$ -amid



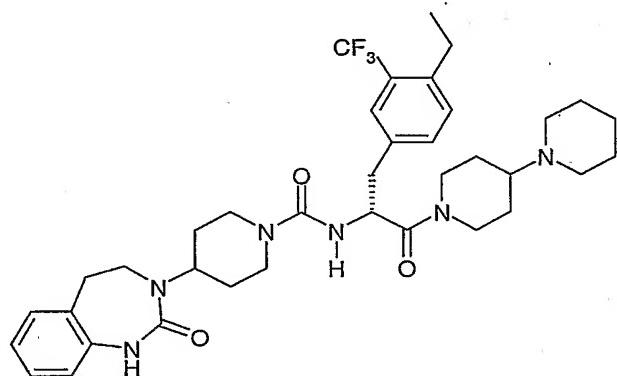
Beispiel 120

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{[(R)\text{-}1\text{-}(4\text{-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)\text{-}2\text{-}(1'\text{-methyl-4,4'\text{-bipiperidinyl-1-yl)\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}]$ -amid



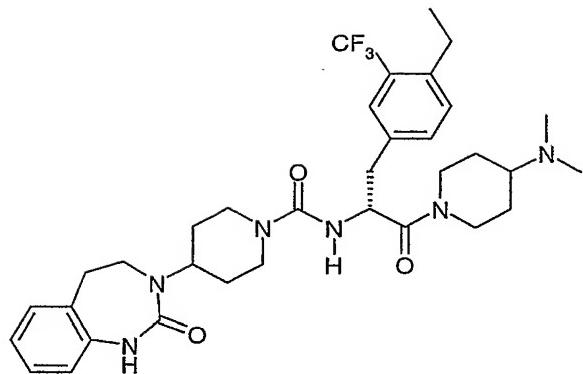
Beispiel 121

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-ethyl-3-trifluormethylbenzyl)-2-oxoethyl]-amid

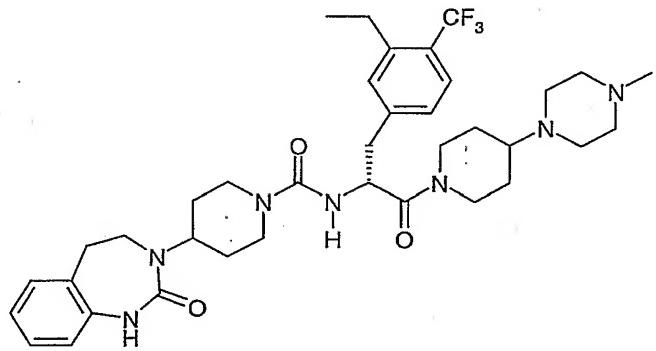


Beispiel 122

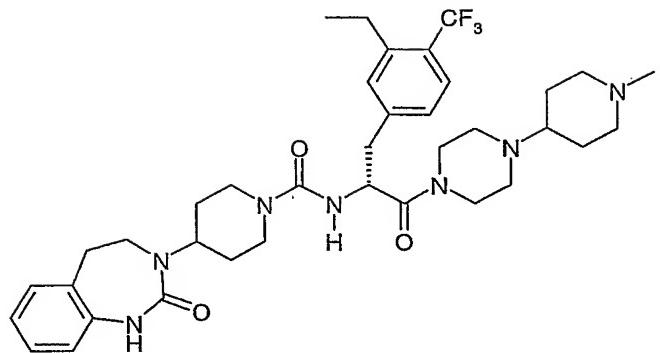
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-ethyl-3-trifluormethylbenzyl)-2-oxoethyl]-amid

Beispiel 123

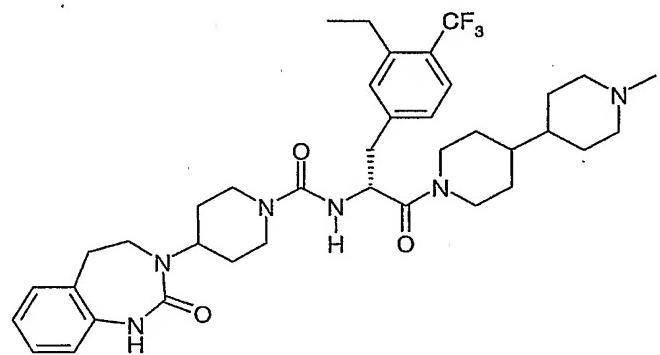
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

Beispiel 124

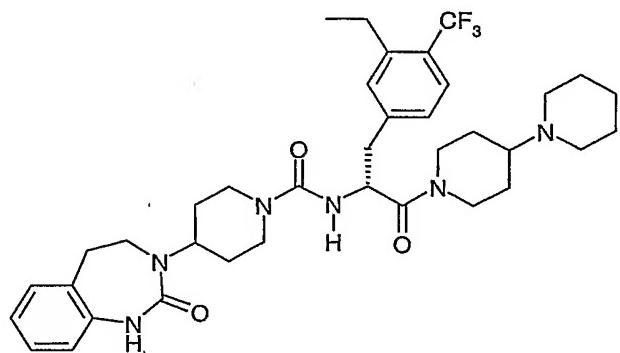
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid

Beispiel 125

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid

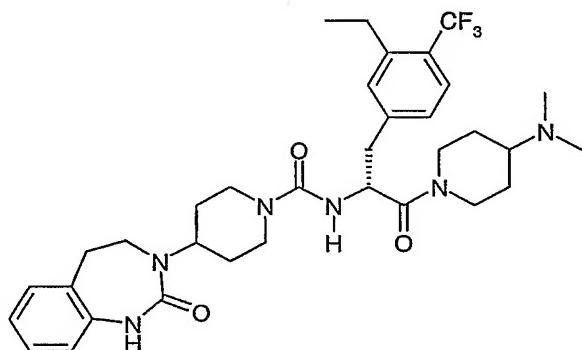
Beispiel 126

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Beispiel 127

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid



Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird

in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	µl

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 μ l

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel VI

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
--------------	------

Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmung auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH ₂ PO ₄	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmung auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IX**Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz****Zusammensetzung:**

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung

von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure, hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 10 mg

Mannitol 50 mg

Human-Serum-Albumin 10 mg

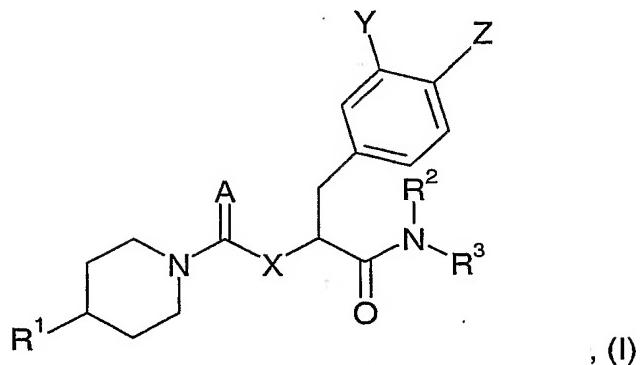
Wasser für Injektionszwecke ad 1 ml

Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Phenylsulfonylimino- oder Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₆-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend erwähnten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R¹ einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiazaza- oder S,S-Dioxido-thiadiazaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoff-

atom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thienyl-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methylpyrrol- oder Chinolin-Ring, mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe substituierten 1*H*-Chinolin-2-on-Ring oder mit einem Imidazol- oder N-Methylimidazol-Ring kondensiert sein kann oder auch zwei olefinische Doppelbindungen eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetyl-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-,

Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder tri-substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

; R² das Wasserstoffatom,

eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetyl-amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω -Hydroxy-C₂₋₇-alkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

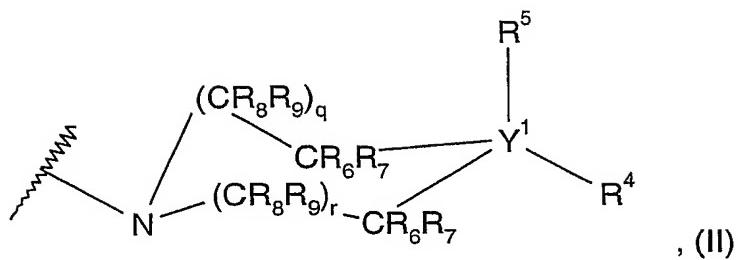
eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-, Trifluormethylsulfonyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R³ das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe mit einer in R² vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R² vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines Ringes verbunden sein kann oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r , wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0, 1 oder 2, oder

q und r , wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Amino-C₂₋₇-alkyl-, Alkylamino-C₂₋₇-alkyl-, Dialkylamino-C₂₋₇-alkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylamino-carbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonyl-aminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, oder Carboxyalkylgruppe,

oder auch, wenn Y^1 nicht das Stickstoffatom darstellt, die Carboxy-, Aminomethyl-, Alkylaminomethyl- oder Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluor-methyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkyl-, ω -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω -(Carboxy)alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluor-methoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonyl-

gruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe, eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring ein- oder mehrfach durch eine C₁₋₇-Alkylgruppe, einfach durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Carboxyalkyl-,

Alkoxycarbonylalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Carboxy)-alkanoyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R⁵ ein Wasserstoffatom,

einen C₁₋₄-Alkylrest, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyano- oder Aminocarbonylgruppe oder auch, wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, ein freies Elektronenpaar,

oder, wenn Y¹ kein Stickstoffatom darstellt, auch das Fluoratom, oder

R⁴ zusammen mit R⁵ und Y¹ einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der voranstehend erwähnten Gruppe R⁴ gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Dialkylaminogruppe oder auch, wenn Y¹ kein Stickstoffatom darstellt, das Fluoratom und

R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der

anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 3 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen substituiert sein kann, und

alle vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z, R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind und

R¹ einen einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza- oder Thiaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind,

eine oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolyl-Gruppe substituiert sein können und

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Diazin-, Thienyl- oder Chinolin-Ring oder mit einem gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methylgruppe substituierten *1H*-Chinolin-2-on-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- oder 1-Methylpyrazolylgruppen sowie die benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können, wobei jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann, und

die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z, R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind und

R¹ einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z, R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind und

R¹ eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A, X, Y, Z und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind und

R² das Wasserstoffatom oder

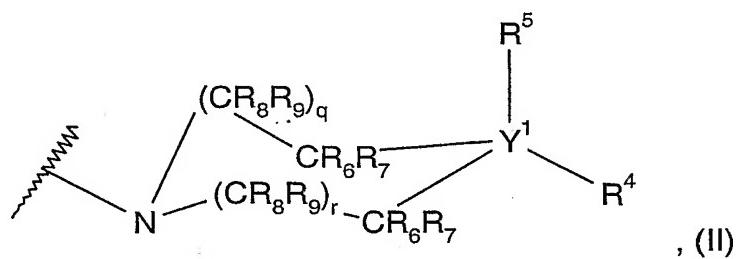
eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe mit einer in R² vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R² vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

oder auch, wenn Y^1 nicht das Stickstoffatom darstellt, eine Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann und

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, durch eine Benzyl-, C_{3-6} -Cycloalkylalkyl-, C_{1-4} -Alkanoyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- oder C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxy carbonyl-, Alkoxy carbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R^5 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-3} -Alkylrest oder,

wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe und

R^8 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A , X , Y , Z und R^1 wie in Anspruch 1 definiert sind und

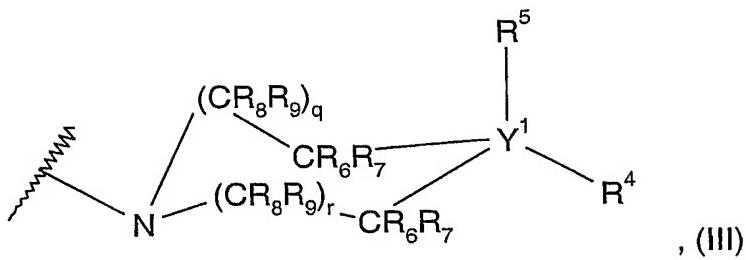
R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-gruppe oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r , wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r , wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R^4 das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R^5 ein Wasserstoffatom oder, wenn Y^1 ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R^8 und R^9 jeweils das Wasserstoffatom darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-6} -Alkylgruppe substituierte Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend erwähnten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 4- bis 8-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R¹ einen einfach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Diaza- oder Triaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Stickstoffatom verknüpft sind,

eine Carbonylgruppe benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten,

zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können und

wobei eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Phenyl-, Thienyl- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

wobei die in R¹ enthaltenen Phenylgruppen sowie benzokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Cyano-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise jedoch unsubstituiert oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe monosubstituiert sind,

R² das Wasserstoffatom oder

eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]aminogruppe substituiert sein kann,

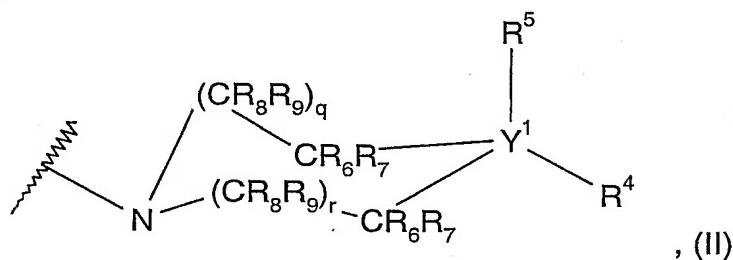
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch

Methyl-, Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die C₁₋₃-Alkylgruppe mit einer in R² vorhandenen Alkylgruppe oder einem in R² vorhandenen Phenyl- oder Pyridylring und mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes verbunden sein kann oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe,

oder auch, wenn Y¹ nicht das Stickstoffatom darstellt, eine Dialkylaminomethylgruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 6- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

in den vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen eine nicht direkt an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundene Methylengruppe durch ein oder zwei Fluoratome substituiert sein kann,

die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, durch eine Benzyl-, C₃₋₆-Cycloalkylalkyl-, C₁₋₄-Alkanoyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, durch eine Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy- oder Carboxyalkylgruppe substituiert sein können,

R⁵ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₃-Alkylrest oder,

wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, auch ein freies Elektronenpaar,

R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe und

R⁸ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, jeweils das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen, bedeuten,

wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen oder die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und verzweigt oder unverzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom, eine Cyanimino- oder Phenylsulfonyliminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und jede Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Alkylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R¹ eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

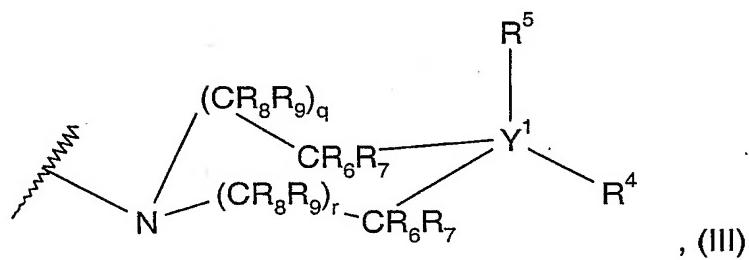
R^2 eine Phenylmethylgruppe oder eine C_{2-7} -Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

R^3 das Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R^2 und R^3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzodiazepin-3-yl-gruppe oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y^1 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r , wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r , wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, p-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder, wenn Y¹ ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R⁶ und R⁷ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R⁸ und R⁹ jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in der

A ein Sauerstoffatom oder eine Cyaniminogruppe,

X ein Sauerstoffatom, eine Imino- oder Methylengruppe,

Y und Z unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe, in der jede Methylengruppe mit bis zu 2 Fluoratomen und die Methylgruppe mit bis zu 3 Fluoratomen substituiert sein kann,

wobei die voranstehend genannten Methyl- und Ethylgruppen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an denen sie gebunden sind, unter Ausbildung eines 5- bis 6-gliedrigen Ringes miteinander verbunden sein können,

R¹ eine 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4H-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl-, 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-yl- oder 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-yl-gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch eine Methoxygruppe monosubstituiert sein können,

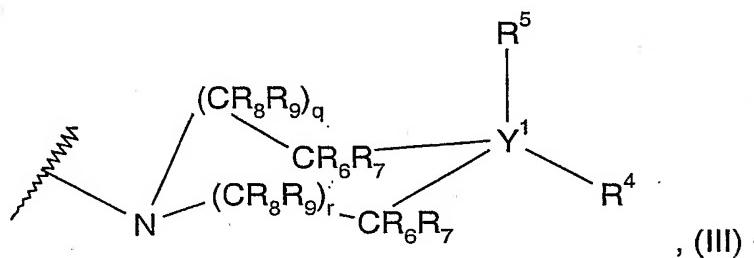
R² eine Phenylmethylgruppe oder eine C₂₋₇-Alkylgruppe, die in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei die vorstehend genannte Phenylgruppe durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

R³ das Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine 7-Dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-gruppe oder

R² und R³ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁵ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

q und r, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, die Zahlen 0 oder 1 oder

q und r, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, die Zahlen 1 oder 2,

R⁴ das Wasserstoffatom,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethylcarbonyl-, Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

eine Dimethylamino-, Diethylamino-, Perhydro-azepin-1-yl-, 4-Methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Methyl-piperidin-4-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Acetyl-piperazin-1-yl-, 4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, 4-Ethyl-piperazin-1-yl-, 4-Isopropyl-piperazin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Piperidin-4-yl-, 4-Morpholin-4-yl-, 4,4-Difluor-1-piperidin-1-yl-, 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, Pyridin-4-yl-, 3-Dimethylamino-piperidin-1-yl-, 1-Ethyl-piperidin-4-yl-, 4-Amino-piperidin-1-yl-, 4-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 4-(Diethylaminomethyl)-piperidin-1-yl-, *p*-Trifluormethylcarbonyl-phenyl-, 1-Benzyl-piperidin-4-yl-, 4-Benzyl-piperazin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, 1-(Methoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperidin-4-yl-, 4-(Ethoxycarbonylmethyl)-piperazin-1-yl-, 1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl-, 4-Carboxymethyl-piperazin-1-yl-, 4-Methylsulfonyl-piperazin-1-yl- oder 4-Methyl-piperazin-1-yl-gruppe,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder, wenn Y¹ ein Stickstoffatom bedeutet, auch ein freies Elektronenpaar,

R⁶ und R⁷ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Dimethylaminogruppe und

R⁸ und R⁹ jeweils das Wasserstoffatom darstellen, bedeuten

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen und geradkettig oder verzweigt sein können und die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Cyano- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

10. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1:

- (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(R)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-

amid,

- (2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\}$ -1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid,
- (5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (7) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (8) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\}$ -1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\}$ -1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\}$ -1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-

oxo-ethyl}-amid,

- (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (15) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (17) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (18) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (19) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

- (21) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (22) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*[(R)]*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (24) 4-(5-Oxo-4,5,7,8-tetrahydro-2-thia-4,6-diaza-azulen-6-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[3,2-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-thieno[2,3-d]-1,3-diazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (27) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*[(R)]*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*[(R)]*-

1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

- (30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-4,4'-bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-amid,
- (33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4,4-difluor-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (37) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (38) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

- (39) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-piperidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (40) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(3-pyrrolidin-1-yl-azetidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (41) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(3-diethylamino-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-{4-[4-(2,2,2-trifluor-acetyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-ethyl]-amid,
- (43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (44) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-aminomethyl-benzylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid,
- (45) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(5-amino-pentylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid,
- (46) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-amino-butylcarbamoyl)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-ethyl]-amid,
- (47) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(3,4-diethyl-phenyl)-1-(5-methylamino-pentylcarbamoyl)-ethyl]-amid,
- (48) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

- (49) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (50) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (51) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (52) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (53) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (54) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (55) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (56) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

- (57) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (58) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (59) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (60) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (61) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(7-dimethylaminomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (62) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (63) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(3-azepan-1-yl-azetidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (64) [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester,
- (65) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester,

- (66) [1'-(*(R)*-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,
- (67) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,
- (68) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essig säureethylester,
- (69) [1'-(*(R)*-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure- ethylester,
- (70) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essig säure,
- (71) [1'-(*(R)*-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,
- (72) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (73) *N*-[1-*{(R)}*-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(*Z*)-yilden]-cyanamid,

- (74) *N*-[1-{(R)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yilden]-cyanamid,
- (75) *N*-[1-[(R)-2-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(Z)-yilden]-cyanamid,
- (76) 1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-dimethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (77) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (78) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (79) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (80) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (81) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (82) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methansulfonyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (83) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

- (84) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-di-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (85) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-di-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (86) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (87) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (88) {1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäuremethylester,
- (89) {1'-[4-Oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butyryl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-essigsäure,
- (90) (1'-(2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester,
- (91) ((1'-(2-Indan-5-ylmethyl-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-essigsäure,
- (92) 1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (93) 1-(1'-Methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

- (94) 2-Indan-5-ylmethyl-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (95) 2-Indan-5-ylmethyl-1-(1'-methyl-[4',4"]bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (96) 1-(1'-Methyl-[4,4"]bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethoxy)-butan-1,4-dion,
- (97) 1-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethoxy)-butan-1,4-dion,
- (98) 1-[1,4"]Bipiperidinyl-1'-yl-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethoxy)-butan-1,4-dion,
- (99) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-1-(3,4-bis-pentafluorethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (100) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure *{(R)}*-1-(3-ethyl-4-methyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (101) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*(R)*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,
- (102) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*(R)*-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

- (103) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethylester,
- (104) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (105) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (106) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (107) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (108) (*S*)-1-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-2-(3,4-diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (109) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*{(R)}*-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (110) (*S*)-2-(3,4-Bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (111) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*(R)*-1-(3,4-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ester,
- (112) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (113) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester,
- (114) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (115) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (116) (*S*)-2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (117) (*S*)-1-4,4'-Bipiperidinyl-1-yl-2-(3,4-diethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (118) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (119) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (120) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (121) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

- (122) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(4-ethyl-3-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (123) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (124) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (125) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (126) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (127) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(3-ethyl-4-trifluormethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

11. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1:

- (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (2) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-

amid,

- (3) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[2-1,4'-bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (5) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (6) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (7) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-azepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (11) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (15) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (16) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (17) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (19) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-4*H*-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (20) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

- (22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\}$ -1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\}$ -1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{[(R)\text{-}2\text{-}1',4'\text{-bipiperidinyl-1'-yl}\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-}oxo-ethyl]}\}-amid,$
- (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{[(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-}oxo-2\text{-}(4\text{-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)\text{-}ethyl]}\}-amid,$
- (26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{[(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-}oxo-2\text{-}(3,4,5,6\text{-tetrahydro-2H-4,4'\text{-bipyridinyl-1-yl)\text{-}ethyl]}\}-amid,$
- (27) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{[(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-}(4\text{-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)\text{-}2\text{-}oxo-ethyl]}\}-amid,$
- (28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-}[4\text{-}(1\text{-ethyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]\text{-}2\text{-}oxo-ethyl]}\}-amid,$
- (29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{[(R)\text{-}2\text{-}(4\text{-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-}oxo-ethyl]}\}-amid,$
- (30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure- $\{(R)\text{-}1\text{-}(3,4\text{-diethyl-benzyl)\text{-}2\text{-}[4\text{-}(1\text{-methyl-piperidin-4-yl)\text{-}[1,4\text{-diazepan-1-yl]\text{-}2\text{-}oxo-ethyl]}\}-amid,$

- (31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-azetidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (33) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (35) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (36) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (37) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (38) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,

- (39) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl-methyl)-ethyl]-amid,
- (40) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (41) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl-methyl)-ethyl]-amid,
- (42) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (43) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[(*R*)-2-(4-azetidin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (44) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,
- (45) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäureethylester,
- (46) [1'-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-[4,4']bipiperidinyl-1-yl]-essigsäureethylester,

- (47) {4-[1-((*R*)-3-(3,4-Diethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-essigsäure,
- (48) 4-(2-Oxo-1,2-dihydro-imidazo[4,5-*c*]chinolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (49) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(*Z*)-ylden]-cyanamid,
- (50) *N*-[1-{(*R*)-1-(3,4-Diethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylamino}-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(*Z*)-ylden]-cyanamid,
- (51) *N*-[1-[(*R*)-2-[1,4']Bipiperidinyl-1'-yl-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-oxo-ethylamino]-1-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-meth-(*Z*)-ylden]-cyanamid,
- (52) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (53) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (54) 2-(3,4-Dimethyl-benzyl)-1-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (55) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2*H*-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{1-(3,4-dimethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

- (56) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-di-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,
- (57) 4-(2-Oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-[1-(3,4-di-methyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (58) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (59) 2-(3,4-Diethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze.

12. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

13. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 12 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

14. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz und chronischem Kopfschmerz.

15. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur prophylaktischen Behandlung von Migräne-Kopfschmerz während der Prodromerscheinung oder zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne-Kopfschmerz, der vor oder während der Menstruation auftritt.

16. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-

mellitus (NIDDM).

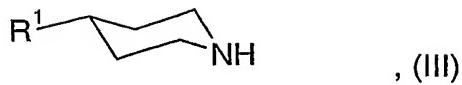
17. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Clostritumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten Schäden inklusive Sonnenbrand, von entzündlichen Erkrankungen wie insbesondere entzündlicher Gelenkerkrankungen wie Arthritis, von neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis oder Hautrötungen, einhergeht, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, bei neuropathischen Schmerzzuständen im Rahmen systemischer neurotoxischer Erkrankungen sowie bei Schmerzzuständen, die auf entzündliche Prozesse zurückzuführen sind, oder zur präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.

18. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

19. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X das Sauerstoffatom oder die NH-Gruppe bedeutet und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine freie Carbonsäurefunktion enthalten:

Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



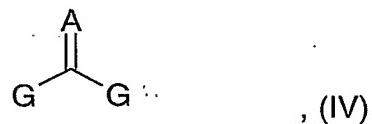
in der R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist,

- (i) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



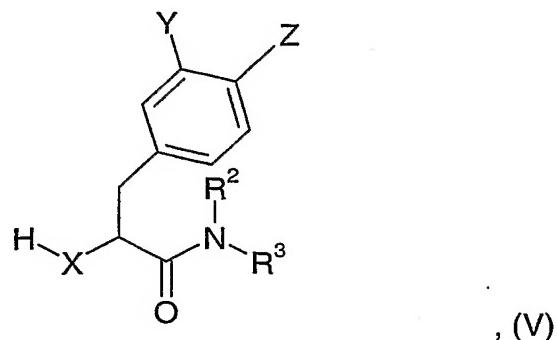
in der A wie in Anspruch 1 definiert ist und G eine nucleofuge Gruppe bedeutet, mit der Maßgabe, dass X die –NH-Gruppe bedeutet, oder

- (ii) mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



in der A das Sauerstoffatom darstellt und G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, mit der Maßgabe, dass X das Sauerstoffatom bedeutet,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel

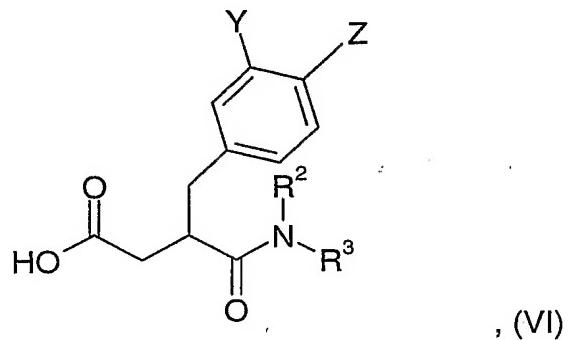


in der X ein Sauerstoffatom oder eine –NH-Gruppe bedeutet und Y, Z, R² und R³ wie in

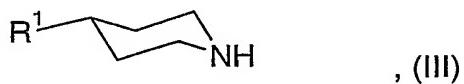
Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² und R³ keine freie Carbonsäure-, keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Amino- oder weitere freie Hydroxyfunktion enthalten, oder

(b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der Y, Z, R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist, oder

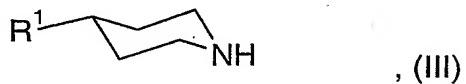
(c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der Y, Z, R², R³ und W wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² und R³ kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten, und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

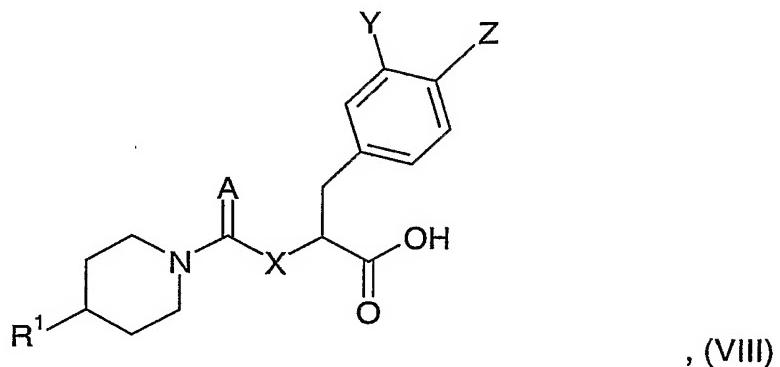
mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist, oder

(d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

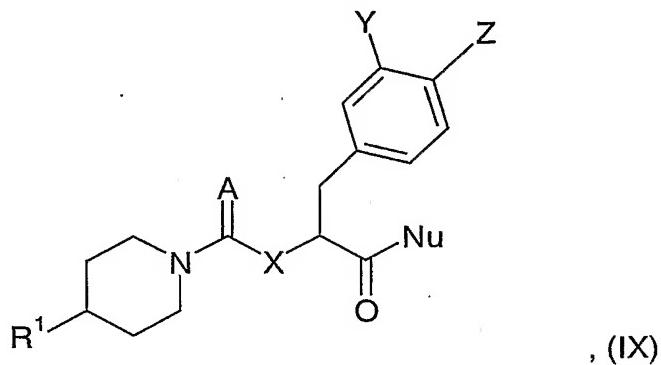


in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen

Formel HNR^2R^3 , in der R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist, oder

(e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R^1 wie in Anspruch 1 definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 , in dem R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 sind, mit der Maßgabe, dass keine freie Carbonsäure- und/oder keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist, und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gegebenenfalls verwendete Präcursorfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11763

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 344 449 B1 (RUDOLF, KLAUS ET AL) 5 February 2002 (2002-02-05) Example 1, Nos. 84, 506, 508 column 9, line 38 - line 40 column 85, line 21 - line 36 the whole document ----	1-9, 12-19
Y	DE 199 11 039 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G., GERMANY) 14 September 2000 (2000-09-14) the whole document ----	1-19
Y	DE 199 11 039 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G., GERMANY) 14 September 2000 (2000-09-14) the whole document ----	1-19
E	WO 2003 104236 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 18 December 2003 (2003-12-18) the whole document ----	1-19
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2004

Date of mailing of the international search report

16/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11763

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MALLEE, JOHN J. ET AL: "Receptor activity-modifying protein 1 determines the species selectivity of non-peptide CGRP receptor antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY (2002), 277(16), 14294-14298 , XP002275340 the whole document ---	1-19
A	US 5 442 044 A (HOOVER, DENNIS J. ET AL) 15 August 1995 (1995-08-15) the whole document ---	1-19
A	EP 0 438 233 A (PFIZER INC., USA) 24 July 1991 (1991-07-24) the whole document ---	1-19
A	DOODS, H.; ET AL.: BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 129, 2000, pages 420-423, XP002275341 the whole document -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11763

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 6344449	B1	05-02-2002	DE	19636623 A1	12-03-1998
			DE	19720011 A1	19-11-1998
			AU	721035 B2	22-06-2000
			AU	4119697 A	02-04-1998
			BG	103250 A	31-05-2000
			BR	9712023 A	31-08-1999
			CA	2262818 A1	19-03-1998
			CN	1230196 A , B	29-09-1999
			CZ	9900823 A3	16-06-1999
			EA	4037 B1	25-12-2003
			EE	9900115 A	15-10-1999
			WO	9811128 A1	19-03-1998
			EP	0927192 A1	07-07-1999
			HR	970481 A1	31-08-1998
			ID	21045 A	08-04-1999
			JP	3483893 B2	06-01-2004
			JP	2000505100 T	25-04-2000
			JP	2003300959 A	21-10-2003
			NO	991130 A	05-05-1999
			NZ	334543 A	23-06-2000
			PL	331989 A1	16-08-1999
			SK	29799 A3	13-03-2000
			TR	9900537 T2	21-07-1999
			TW	477792 B	01-03-2002
			TW	498076 B	11-08-2002
			US	2001036946 A1	01-11-2001
			ZA	9708083 A	17-12-1999
			HU	9904501 A2	28-04-2000
			KR	2000044040 A	15-07-2000
DE 19911039	A	14-09-2000	DE	19911039 A1	14-09-2000
			AT	241616 T	15-06-2003
			AU	4288000 A	04-10-2000
			CA	2361939 A1	21-09-2000
			DE	50002364 D1	03-07-2003
			DK	1163239 T3	08-09-2003
			WO	0055154 A1	21-09-2000
			EP	1163239 A1	19-12-2001
			ES	2199819 T3	01-03-2004
			JP	2002539208 T	19-11-2002
			PT	1163239 T	31-10-2003
			US	6313097 B1	06-11-2001
WO 2003104236	A	18-12-2003	WO	03104236 A1	18-12-2003
US 5442044	A	15-08-1995		NONE	
EP 0438233	A	24-07-1991	AU	632894 B2	14-01-1993
			AU	6946491 A	25-07-1991
			BR	9100221 A	22-10-1991
			CA	2034315 A1	19-07-1991
			CN	1054071 A	28-08-1991
			CS	9100096 A2	15-09-1991
			EP	0438233 A2	24-07-1991
			EP	0661292 A1	05-07-1995
			FI	910254 A	19-07-1991
			HU	56853 A2	28-10-1991
			IE	910146 A1	31-07-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11763

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0438233	A	JP	5213873 A	24-08-1993
		KR	9307431 B1	10-08-1993
		NO	910200 A	19-07-1991
		NZ	236810 A	25-11-1993
		PL	288761 A1	05-10-1992
		PL	294679 A1	19-10-1992
		PT	96489 A	15-10-1991
		ZA	9100345 A	26-08-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11763

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D401/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 344 449 B1 (RUDOLF, KLAUS ET AL) 5. Februar 2002 (2002-02-05) Example 1, Nos. 84, 506, 508 Spalte 9, Zeile 38 – Zeile 40 Spalte 85, Zeile 21 – Zeile 36 das ganze Dokument ---	1-9, 12-19
Y	DE 199 11 039 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G., GERMANY) 14. September 2000 (2000-09-14) das ganze Dokument ---	1-19
Y	DE 199 11 039 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G., GERMANY) 14. September 2000 (2000-09-14) das ganze Dokument ---	1-19
E	WO 2003 104236 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) das ganze Dokument ---	1-19
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29. März 2004

16/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zellner, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11763

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	MALLEE, JOHN J. ET AL: "Receptor activity-modifying protein 1 determines the species selectivity of non-peptide CGRP receptor antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY (2002), 277(16), 14294-14298 , XP002275340 das ganze Dokument ---	1-19
A	US 5 442 044 A (HOOVER, DENNIS J. ET AL) 15. August 1995 (1995-08-15) das ganze Dokument ---	1-19
A	EP 0 438 233 A (PFIZER INC., USA) 24. Juli 1991 (1991-07-24) das ganze Dokument ---	1-19
A	DOODS, H.; ET AL.: BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 129, 2000, Seiten 420-423, XP002275341 das ganze Dokument -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11763

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6344449	B1	05-02-2002	DE	19636623 A1		12-03-1998
			DE	19720011 A1		19-11-1998
			AU	721035 B2		22-06-2000
			AU	4119697 A		02-04-1998
			BG	103250 A		31-05-2000
			BR	9712023 A		31-08-1999
			CA	2262818 A1		19-03-1998
			CN	1230196 A ,B		29-09-1999
			CZ	9900823 A3		16-06-1999
			EA	4037 B1		25-12-2003
			EE	9900115 A		15-10-1999
			WO	9811128 A1		19-03-1998
			EP	0927192 A1		07-07-1999
			HR	970481 A1		31-08-1998
			ID	21045 A		08-04-1999
			JP	3483893 B2		06-01-2004
			JP	2000505100 T		25-04-2000
			JP	2003300959 A		21-10-2003
			NO	991130 A		05-05-1999
			NZ	334543 A		23-06-2000
			PL	331989 A1		16-08-1999
			SK	29799 A3		13-03-2000
			TR	9900537 T2		21-07-1999
			TW	477792 B		01-03-2002
			TW	498076 B		11-08-2002
			US	2001036946 A1		01-11-2001
			ZA	9708083 A		17-12-1999
			HU	9904501 A2		28-04-2000
			KR	2000044040 A		15-07-2000

DE 19911039	A	14-09-2000	DE	19911039 A1		14-09-2000
			AT	241616 T		15-06-2003
			AU	4288000 A		04-10-2000
			CA	2361939 A1		21-09-2000
			DE	50002364 D1		03-07-2003
			DK	1163239 T3		08-09-2003
			WO	0055154 A1		21-09-2000
			EP	1163239 A1		19-12-2001
			ES	2199819 T3		01-03-2004
			JP	2002539208 T		19-11-2002
			PT	1163239 T		31-10-2003
			US	6313097 B1		06-11-2001

WO 2003104236	A	18-12-2003	WO	03104236 A1		18-12-2003

US 5442044	A	15-08-1995		KEINE		

EP 0438233	A	24-07-1991	AU	632894 B2		14-01-1993
			AU	6946491 A		25-07-1991
			BR	9100221 A		22-10-1991
			CA	2034315 A1		19-07-1991
			CN	1054071 A		28-08-1991
			CS	9100096 A2		15-09-1991
			EP	0438233 A2		24-07-1991
			EP	0661292 A1		05-07-1995
			FI	910254 A		19-07-1991
			HU	56853 A2		28-10-1991
			IE	910146 A1		31-07-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11763

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0438233	A	JP	5213873 A	24-08-1993
		KR	9307431 B1	10-08-1993
		NO	910200 A	19-07-1991
		NZ	236810 A	25-11-1993
		PL	288761 A1	05-10-1992
		PL	294679 A1	19-10-1992
		PT	96489 A	15-10-1991
		ZA	9100345 A	26-08-1992